

Masarykova univerzita
Přírodovědecká fakulta
Ústav experimentální biologie
Oddělení fyziologie a imunologie živočichů



Fyziologické a patofyziologické procesy stárnutí

Diplomová práce

Brno 2010

Autor: Martina Píšová

Vedoucí práce: doc. RNDr. Martin Vácha, Ph.D

Prohlašuji, že předložená diplomová práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracovala samostatně. Veškerou literaturu, z níž jsem při zpracování své práce čerpala, řádně cituji a je uvedena v seznamu použité literatury.

V Brně 2010

Poděkování

Chtěla bych poděkovat doc. RNDr. Martinu Váchovi, PhD. za cenné rady a připomínky, odborné vedení, ochotné jednání a poskytnuté materiály při psaní této práce.

Obsah

Abstrakt	7
Úvod	8
1. Stárnutí	9
1.1 Definice stárnutí a změny odehrávající se během tohoto procesu.....	9
2. Gerontologie	10
2.1. Princip životní historie	11
2.2 Mechanický princip	12
3. Délka života	13
3.1 Průměrná a maximální délka života	13
3.2 Fyziologické limity	14
3.2.1 Pohlaví	14
3.2.2 Hmotnost druhu	15
3.2.3 Metabolismus	15
3.2.4 Energetický obrat	15
4. Charakteristiky stárnutí	18
4.1 Zvýšení úmrtnosti s rostoucím věkem	18
4.2 Změny v biochemickém složení tkání	19
4.3 Progresivní pokles ve fyziologických funkcích.....	19
4.4 Redukce schopnosti adaptivně reagovat na environmentální podněty	19
4.5 Zvýšená citlivost a zranitelnost	20
5. Mechanismy a příčiny stárnutí	20
6. Teorie stárnutí	21
6.1 Stochastické teorie.....	21
6.1.1 Teorie somatických mutací a opravy DNA	21
6.1.2 Teorie chyba – pohroma (error – catastrophe)	22
6.1.3 Teorie příčných vazeb (modifikace proteinu)	23
6.1.4 Teorie volných radikálů / Teorie mutací mitochondriální DNA	24
6.2 Vývojově-genetické teorie	25
6.2.1 Geny dlouhověkosti	26
6.2.1.1 Sirtuiny.....	26
6.2.2 Syndromy zrychleného stárnutí	27

6.2.2.1 Wernerův syndrom	27
6.2.2.2 Hutchinson-Gilfordův syndrom	28
6.2.2.3 Downův syndrom	28
6.2.3 Neuroendokrinní teorie	28
6.2.4 Imunologická teorie	29
6.2.5 Buněčné stárnutí	29
6.2.5.1 Telomery	30
6.2.6 Buněčná smrt	32
6.2.7 Teorie programovaného stárnutí	33
7. Stárnutí mozku	34
7.1 Apolipoproteiny	34
7.2 Anatomické změny v mozku během nepatologického stárnutí	35
7.3 Změny na buněčné úrovni	36
7.3.1 Akumulace pigmentu	36
7.3.2 Neurofibrilární smotky (tangles) a neuropilová vlákna (threads)	37
7.3.3 Senilní plaky	37
7.3.4 Hiranova tělíska (Hirano bodies)	38
7.4 Mozek, proces myelinizace a remyelinizace	38
7.5 Vliv zinku na činnost mozku	41
8. Terapie proti stárnutí	42
8.1 Kosmetické léčení	42
8.2 Příjem minerálních látek	43
8.2.1 Nedostatek esenciálních látek	43
8.2.2 Nedostatek vitamínu D	43
8.3 Rapamycin	44
8.4 <i>Chlorella</i>	45
8.5 Koenzym Q10	46
8.6 Kalorická restrikce	47
8.6.1 Kalorická restrikce a metabolická stabilita	49
8.7 Kmenové buňky	49
9. Inzulínový paradox	50
9.1 Stárnutí, proteostáza a neurodegenerace	54
10. Neurodegenerativní onemocnění	55
10.1 Rozvoj a genetika neurodegenerativních onemocnění	56

10.2 Vztah příznaku a lokalizace poškození	56
10.2.1 Polyglutaminová onemocnění	57
10.2.2 Taupatie a alfa-synukleinopatie	57
10.3 Amyotrofická laterální skleróza	58
10.4 Alzheimerova choroba	59
10.4.1 Charakteristické nálezy u Alzheimerovy choroby	61
10.4.2 Možnost biologického ovlivnění Alzheimerovy choroby	63
10.5 Parkinsonova choroba	63
10.5.1 Epidemiologie	63
10.5.2 Etiopatogeneze	65
10.5.3 Patofyziologie příznaků	66
10.5.4 Demence při Parkinsonově chorobě	66
10.5.5 Terapie	67
10.5.6 Vliv činnosti mitochondrií na Parkinsonovu chorobu	68
10.5.6.1 Struktura mitochondrie	68
10.5.6.2 Geny sdružené s Parkinsonovou chorobou	70
10.5.7 Vliv serotoninu na výskyt deprese u PD	74
10.5.8 Lékařský výzkum léčby Parkinsonovy choroby	75
11. Hypertenze a cerebrovaskulární poruchy	77
11.1 Vaskulární demence	78
11.2 Hypertenze a kognitivní funkce	78
11.3 Léčba hypertenze	79
12. Ateroskleróza	80
12.1 Příčiny vzniku onemocnění	81
12.2 Morfologické projevy a vývoj onemocnění	81
12.3. Komplikace	82
12.3.1 Rizikový faktor: zvýšené vylučování albuminu močí	84
12.4 Prevence a terapie	84
Závěr	85
Seznam zkratk	86
Použitá literatura	88
Internetové zdroje	93

Abstrakt

Diplomová práce pojednává o problematice stárnutí a degenerativních chorob, které se stářím velmi úzce souvisí. V úvodu jsou obsaženy základní definice stárnutí a procesy, které se odehrávají ve stárnoucím organismu. Dále se práce zabývá teoriemi a možnými příčinami stárnutí a jsou zmíněny i možné terapie, které by mohly prodloužit délku života. V druhé části práce jsou charakterizovány základní neurodegenerativní onemocnění – Alzheimerova choroba a Parkinsonova choroba. Okrajově je zmíněna hypertenze a cerebrovaskulární poruchy. Na závěr práce je rozebrána problematika aterosklerózy, jako onemocnění, které je nejčastější příčinou úmrtí v civilizovaných zemích.

Graduation theses discuss issues of aging and degenerative diseases, which are very closely related to age. The introduction contained a basic definition of aging processes that occur in an aging body. Furthermore, this work deals with theories and possible causes of aging and are mentioned as possible therapies that could extend life expectancy. In the second part, fundamental neurodegenerative diseases are characterized – Alzheimer disease and Parkinson disease. This work mentions briefly hypertension and cerebrovascular disorders. Finally, the work analyses the problem of atherosclerosis, a disease that is the most common cause of death in civilized countries.

Úvod

Stárnutí je proces, který se u živých organismů projevuje postupným opotřebením těla a vnitřních orgánů. Postupně dochází ke snižování efektivity a účinnosti fungování organismu a hromaděním různých defektů. Dochází k vyšší náchylnosti k nemocem, které mohou skončit dřívějším úmrtím. Stárnutí se dá jen těžko časově ohraničit. Organismus jako všechny existující systémy a struktury začíná stárnout už v okamžiku svého vzniku. Proto se někdy za stárnutí v užším slova smyslu považuje věk, kdy se začíná zvyšovat riziko úmrtí.

Otázka délky života i potenciální nesmrtelnost zajímá člověka už od nepaměti. Biomedicínské objevy posledních desetiletí poněkud pozměnily pohled na stárnutí a smrt jako na důsledky pouhého opotřebením organismu podobného opotřebením součástek neživého stroje. Objevy programované buněčné smrti a porozumění sebeobnovnému potenciálu živých těl ukázaly i na hlubší a vnitřní důvody ztráty funkčnosti s věkem a přinesly otázku po možné nesmrtelnosti. Dosud jsou zkoumány nejrůznější prostředky a metody, jak zajistit nesmrtelnost, zatím ale bez zásadního úspěchu. Ačkoliv se daří stále prodlužovat průměrný věk lidské populace a oddalovat následky stárnutí, musíme přesto konstatovat, že stárnutí a smrt je u každého organismu nevyhnutelný proces, jehož podstatu v současné době nejsme schopni zastavit.

1. Stárnutí

V procesu stárnutí dochází k progresivnímu poklesu fyzických schopností a je redukována schopnost účinně reagovat na environmentální stres, což vede ke zvýšené citlivosti a zranitelnosti organismu a končí vznikem onemocnění a smrtí. Pokusy o porozumění všem příčinám stárnutí je stále omezeny přílišnou složitostí tohoto problému (Troen, 2003).

1.1 Definice stárnutí a změny odehrávající se během tohoto procesu

Pojem stárnutí (aging) je běžně užíván pro procesy, které se odehrávají po období dospívání, a které vedou k výkyvům homeostázy a zvýšené zranitelnosti organismu, avšak správnější pojem pro tyto procesy by bylo senescence. Stárnutí (aging) můžeme charakterizovat spíše jako dlouhodobý (s časem související) proces. „Normální“ stárnutí je nezadržitelná fyziologická změna, kdežto patologické stárnutí zahrnuje i nemoci spojené se stářím. Například menopauza a pokles ve funkci ledvin patří mezi klasické znaky normálního stárnutí. Naopak ischemická choroba srdeční je příklad patofyziologického procesu, který můžeme pozorovat u některých osob ve stáří, ale nemusí se nutně vyskytovat u každého staršího člověka. Tento přístup umožňuje rozdělit příčiny stárnutí do dvou kategorií – vnitřní (vývojově-genetické) a vnější (stochastické). Obě příčiny se v procesu stárnutí mohou uplatňovat. Změny v homeostáze u starších osob jsou pravděpodobně výsledkem genetického programu, který určuje odpověď na exogenní vlivy, čímž se zvyšuje náchylnost ke vzniku nemoci a smrti (Troen, 2003).

Život je doprovázen metabolickými pochody, ve kterých se postupně začínají vyskytovat nežádoucí vedlejší efekty. Tyto nebezpečné vedlejší účinky se v těle akumulují a mohou způsobovat patologické změny, které vedou k úmrtí organismu (Stefánsson, 2005). Stárnutí se proto definuje také jako mnohostranný proces opotřebení těla a vnitřních orgánů, který se nedá časově ohraničit. Někdy se považuje za stárnutí věk, kdy se zvyšuje riziko úmrtí. U člověka by v tom případě začínalo stárnutí již na počátku puberty (URL 1).

S rostoucím věkem dochází k poškození mechanismů, které regulují množství glukózy v krvi, proto se u některých starších osob se začíná rozvíjet diabetes mellitus. Klesá produkce inzulínu a zvyšuje se zastoupení proinzulínu. Mění se mozkové funkce, a to především díky úbytku mozkových buněk, což může vést ke vzniku

neurodegenerativních onemocnění. Slábne srdce a cévní systém může akumulovat odpadní látky. Dochází k svalové atrofii a řidnutí kostí. Imunitní systém ztrácí schopnost přirozeně ochraňovat organismus, tělo je potom náchylnější vůči infekcím. Činnost ledvin se stává méně efektivní, ledviny přestávají účinně z krve vylučovat škodlivé látky. U endokrinního systému se snižuje senzitivita adrenergních receptorů. Klesá produkce hormonů produkovaných kůrou nadledvin – kortizolu a aldosteronu. Snižuje se produkce pohlavních hormonů. Dále se zvyšuje hladina parathormonu produkovaného příštítnými tělísky, což má za následek řidnutí kostí. Vyšší hladina parathormonu totiž zvyšuje množství vápenatých iontů v krvi, které se uvolňují z kostní tkáně. Odvápnění kostí nastává i proto, že se snižuje produkce kalcitoninu, který působí opačným způsobem než parathormon (URL 1).

Stárnutí je podřízeno termodynamickým zákonům. Organismus je otevřený, dynamický systém, kterým neustále proudí složky, ze kterých je složen. Poškození starých („opotřebovaných“) částí je rovnováže s vytvářením nového materiálu. U člověka je za sedm let přeměněno až 90% materiálu. Každý živý organismus má mechanismy, které slouží k opravě defektních buněk. Proto je pro život nezbytně nutné, aby si organismus udržel co nejdéle schopnost obnovovat a opravovat poškozené části (Prinzinger, 2005).

2. Gerontologie

Věda zabývající se stárnutím obecně, se nazývá **gerontologie** (z řeckého gerón, 2.p. gerontos = starý člověk a logos = slovo, nauka). Jejím hlavním zájmem je studium somatických změn a patologických projevů související se stárnutím. Jedná se o obor biologie, který zkoumá komplexní příčiny fyziologických poruch a hledá způsoby, jak zpomalit rozvoj degenerativních poruch organismu. Jejím hlavním cílem je najít způsoby, jak zabránit rozvinutí nemocí spojených se stářím a vylepšení života v pozdějším věku. Biologický výzkum se v současné době zabývá především snížením úmrtnosti a zastavením rychlosti stárnutí. Cílem je předejít chronickým nemocem a zvýšení průměrné délky života populace. Zpomalení procesu stárnutí závisí především na obnovení správné činnosti tělních orgánů a zvýšení jejich životnosti.

Prudce se rozvíjí průmysl spojený s prostředky, které mají zpomalit proces stárnutí. Jedná se látky s antioxidanty, které eliminují volné kyslíkové radikály, cheláty (cyklické komplexní sloučeniny) vázající těžké kovy jako je měď a železo, látky vylepšující

mozkové funkce (především paměť) nebo růstové hormony zvyšující svalovou hmotu (Stefánsson, 2005).

Gerontologie se dělí do 3 problémových okruhů. Gerontologie experimentální, která se zabývá otázkami, proč a jak živé organismy stárnou. Gerontologie sociální se zabývá vztahem starého člověka a společnosti včetně fenoménu stárnutí populace - má aspekty demografické, ekonomické, politické, sociologické, psychologické, etické, právní, urbanistické, ale i další. A konečně gerontologie klinická neboli geriatrie, která se zabývá zdravotním a funkčním stavem ve stáří, zdravím podmíněnou kvalitou života starých lidí, zvláštnostmi chorob, jejich diagnostikování a léčení ve stáří (URL 2).

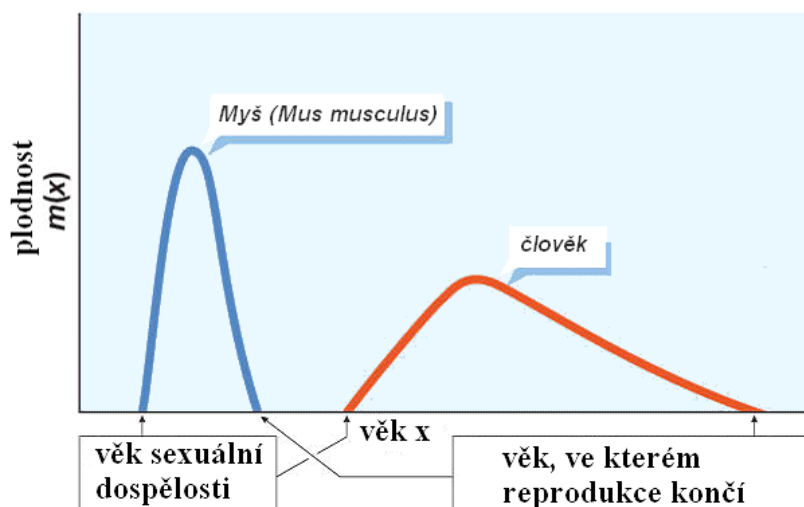
Tento obor poskytuje také informace definující základní principy stárnutí. Přestože byla popsána celá řada principů, ráda bych zmínila dva, které jsou považovány za základní. Jedná se o princip životní historie a mechanický princip.

2.1. Princip životní historie

Princip životní historie se zabývá porovnáváním porodnosti a úmrtnosti jedinců v dané populaci. Existují dva typy organismů. První typ soustřeďuje svoji reprodukční aktivitu až do poslední fáze svého života. Naopak druhý typ je schopen reprodukce v průběhu celého života. Princip životní historie je popisován pomocí funkce nazývané evoluční entropie. Evoluční entropie je popsána pomocí tří demografických komponent: věk pohlavního dospívání, počet potomků a délka reprodukční schopnosti (Demetrius, 2004).

Ve své studii Demetrius (2004) porovnává evoluční entropii jednoho z nejpoužívanějších modelových organismů *Mus musculus* a člověka. Bylo zjištěno, že myš patří do skupiny živočichů s nízkou entropií, tzn. velmi brzy dosahují schopnosti se reprodukovat, mají velký počet potomků, ale reprodukční věk jsou pouze dva roky. Naopak člověk patří mezi druhy s vysokou evoluční entropií. V porovnání s myší dosahuje reprodukční schopnosti později (až okolo 13. roku života), nemá velký počet potomků, ale je schopen reprodukce až do vyššího věku.

Evoluční entropie je faktorem, který se používá pro porovnávání potenciální délky života. Pozdní věk pohlavního dospívání, malý počet potomků a schopnost rozmnožovat se i v pozdním věku jsou pozitivně korelovány s dlouhověkostí. Naopak brzký reprodukční věk a velký počet potomků jsou spojeny s kratší délkou života. Z toho vyplývá, že entropie a délka života jsou pozitivně korelovány (Obr. 1).



Obr. 1: Srovnání evoluční entropie myši a člověka

Křivka pro myši popisuje populaci, která má nízký věk sexuální dospělosti a velké množství potomků (tedy mají nízkou entropii). Naopak u člověka křivka znázorňuje pozdní věk sexuální dospělosti a malý počet potomků (tedy vysokou entropii). (Zdroj: Demetrius, 2005)

Na konceptu existence evoluční entropie je založen i jiný model evolučního procesu (tzv. směrniceová teorie). Tento model rozlišuje organismy do dvou kategorií: na rovnovážné druhy a oportunistické druhy. Mezi rovnovážné druhy například člověk. Rovnovážné druhy jsou charakterizované konstantní populační velikostí. Oportunistické druhy jsou organismy, které mají prudký exponenciální růst populace, pokud mají dostatek zdrojů (potrava, prostor). Po vyčerpání těchto zdrojů dochází k prudkému poklesu početnosti populace. Do této kategorie patří například *Mus musculus* (Demetrius, 2005).

2.2 Mechanický princip

Mechanický pohled popisuje stárnutí jako progresivní poruchu homeostázy nebo homeodynamiky, tedy schopnosti těla udržet stálý rovnovážný stav. Nesprávná funkce může vést k akumulaci poruch nukleových kyselin, proteinů a lipidů a k poškození funkcí tkání a buněk. Homeostáza a homeodynamika primárně závisí na udržovacích a opravných procesech. Poškození těchto mechanismů způsobuje stárnutí a může vyvolat nemoci související se stářím (Demetrius, 2005).

3. Délka života

Různé živočišné druhy vykazují velkou rozmanitost v délce života. Rozsah je od několika hodin až po stovky let (Kirkwood, 2005). Mezi nejpoužívanější modely procesu stárnutí patří háďátko *Caenorhabditis elegans* žijící pouze po dobu 2 týdnů, moucha *Drosophila melanogaster*, jejíž délka života je okolo 2 měsíců, dále je to myš *Mus musculus*, která se dožívá 2 měsíců a člověk, jehož průměrná délka života je 70 – 80 let. Z velké variability délky života vyplývají otázky, zda lidské buňky jsou chráněny proti procesům opotřebení jako je mitochondriální oxidativní poškození (viz. kapitola 6.1.4), poruchy v DNA (viz. kapitola 6.1.1) nebo vůči zkracování telomer (viz. kapitola 6.2.5.1) lépe než buňky jiných druhů, které žijí podstatně kratší dobu (Finkel, 2007).

Délka života se stanovuje maximální a průměrná.

3.1 Průměrná a maximální délka života

Průměrná délka života je charakterizována věkem, ve kterém 50% dané populace přežije. **Maximální délka života** je určena věkem nejdéle žijícího člena populace nebo druhu. Průměrná délka života u lidí se v průběhu času dramaticky zvýšila, ale maximální délka života zůstává v průměru konstantní. Je uváděno, že maximální délka života člověka je mezi 90 – 100lety. Průměrná délka života lidí v současnosti se velmi odlišuje od délky života lidí před 50 000lety, kdy se lidé dožívali vzácně věku vyššího než 40let. V dřívějších dobách byla délka života silně spjata se socioekonomickým postavením, s dostatkem potravy a nemocemi. Od roku 1900 docházelo k výraznému zlepšení hygienických podmínek, což vedlo ke zvýšení průměrné délky života na 57let. Přesto zůstávaly infekční onemocnění hlavní příčinou úmrtí. V polovině 20. století lepší výživa, zdravotnická péče a snížená dětská úmrtnost vedly opět ke zvýšení průměrné délky života. V 80. letech 20. století byla již průměrná délka života 80let. Se zvyšující se délkou života docházelo k posunu většího výskytu onemocnění do pozdní fáze života. Zatím vůbec nejdéle prokázaným žijícím člověkem byla Jeanne Calment, která zemřela ve Francii roku 1997 ve věku 122let a 164dní (Troen, 2003). Na její dlouhověkosti se významnou mírou podílely, jak dědičné vloh, tak i životní styl. V rodině Calmentových byla řada lidí, kteří se dožili velmi vysokého věku. Nejdéle žijícím mužem byl Christian Mortensen, který zemřel v San Francisku ve věku 115let, v roce 1998. Ale podle neověřených zpráv se

někteří lidé dožili i věku kolem 160 či dokonce 180 roků, avšak většina odborníků je k těmto zprávám skeptická, protože u těchto osob neexistuje přesná evidence data narození. Vyšší délka života je důsledkem zlepšující se zdravotní péče, vytvořením opatření v oblasti veřejného zdraví. Během let 1960 a 1994 se počet osob staších 85 let zvýšil o 274%. Během těchto let se počet starých lidí na Zemi dvojnásobil (Petr, 2009; Troen, 2003).

V České republice žije 555 stoletých osob. Stejně jako jinde v Evropě a ve vyspělých částech světa i u nás mezi stoletými lidmi převažují ženy – je jich 468, zatímco mužů je jen 87. Nejstarším člověkem je pak muž, který se narodil už v roce 1902 (Petr, 2009).

Maximální délka života je vysoce druhově specifická, protože je ovlivněna genetickými predispozicemi. Například lidé žijí až 30krát déle než myši. Některé biodemografické odhady předpokládají, že pokud by byl člověk schopen eliminovat nejčastější příčiny úmrtí jako je rakovina, kardiovaskulární onemocnění a diabetes mellitus, mohla by se průměrná délka života zvýšit o více než 10let, ale maximální délka života by se tímto krokem nijak výrazně nezvýšila. Geny působí na zvýšení nebo snížení relativního rizika smrti. U každého jedince individuálně ovlivňují pravděpodobnost výskytu onemocnění typu rakoviny, Alzheimerovy choroby nebo srdečního onemocnění (Troen, 2003).

Na délku života jak maximální, tak průměrnou mají vliv fyziologické limity.

3.2 Fyziologické limity

Fyziologické limity jsou omezení determinující délku života. Mezi tyto limity patří pohlaví, hmotnost druhu (nejedná o hmotnost jedince jako takového), metabolismus a energetický obrat.

3.2.1 Pohlaví

Pohlaví je významným faktorem délky života. Obecně v celé živočišné říši platí, že samice se dožívají vyšší délky života než samci. U člověka je zjištěno, že ženy žijí v průměru o 5-9 let déle než muži. Částečně na tento fakt může mít vliv produkce ženského hormonu estrogenu, který působí jako ochrana proti vzniku aterosklerózy.

V důsledku toho je u žen výrazně nižší mortalita na ischemickou chorobu srdeční (Prinzinger, 2005).

Existují jasné rozdíly ve stárnutí mozku v závislosti na pohlaví, což naznačuje, že mozek prochází sexuálně dimorfickými změnami v genové expresi. Obecně se u mužů vyskytuje více genových změn než u žen a jejich geny bývají více postižené. V mužském mozku je s rostoucím věkem pozorována zejména změna v metabolických aktivitách, které zde probíhají (Berchtold *et al.*, 2008).

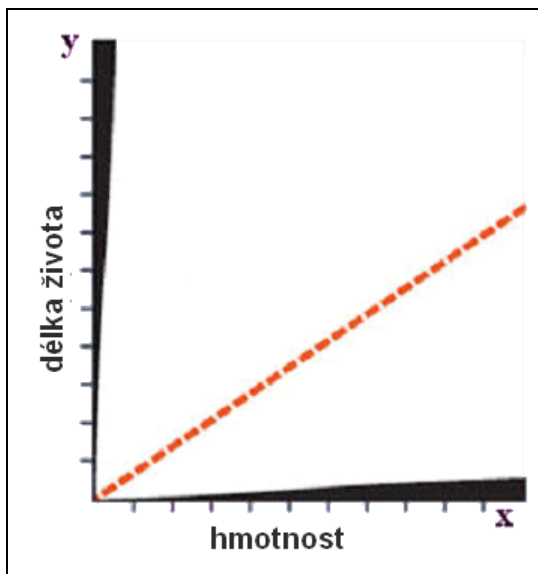
3.2.2 Hmotnost druhu

Tělní hmotnost je znakem, který lze využít při determinaci délky života. Pomocí tělesné hmotnosti můžeme vyjádřit vztah mezi velikostí organismu a délkou jeho života. Fyzická délka života je závislá na čtvrté odmocnině tělesné hmotnosti. Platí, že větší tělesná hmotnost je pozitivně korelována s délkou života. Naopak menší tělní hmotnost znamená kratší délku života (Graf 1).

Délku života můžeme také hodnotit z hlediska vztahu mezi celkovou tělesnou hmotností a specifickou metabolizovanou energií, což je veličina, která charakterizuje celkové množství energie, kterou organismus využívá pro své metabolické pochody. Platí, že čím je vyšší tělesná hmotnost, tím je nižší metabolizovaná energie a naopak menší tělní hmotnost znamená vyšší spotřebu energie (Prinzinger, 2005).

Hodnoty ke grafu 2:

[roky]



Bakterie (mezi dvěma děleními)	0,0003
Jednobuněčný organismus	0,005
brouk	0,5
myš	3 - 4
krysa	5 - 8
pes	14 - 24
kráva	30 - 40
slon	60 - 70
velryba	80-100

Graf 1: Schematický pohled na rozdíly v délce života různých živočišných druhů. Větší tělesná hmotnost je pozitivně korelována s vyšší délkou života a naopak menší tělesná hmotnost znamená kratší délku života. (Zdroj: Prinzinger, 2005)

3.2.3 Metabolismus

Metabolické cesty jsou velmi podobné u všech aerobních organismů (bakterie, rostliny, zvířata). Všechny organismy dýchající vzdušný kyslík tvoří ve svých metabolických cestách stejné meziprodukty a využívají podobné enzymy k uvolňování chemicky vázané energie. K odlišení aerobních organismů z hlediska metabolismu se proto definují tzv. vnitřní hodiny, které jsou specifické pro každý organismus.

Vnitřní hodiny se považují za způsob kontroly procesu stárnutí. Vnitřní hodiny pravděpodobně monitorují fyziologickou životnost. Mechanismus funkce vnitřních hodin není zcela objasněn. Předpokládá se ale, že mechanismus působení hodin se bude odlišovat u různých druhů organismů, přestože jejich základní struktura bude poměrně podobná. Vnitřní biologické hodiny musí pracovat na buněčné úrovni, kdy pravděpodobně kontrolují počet buněčných dělení (Prinzinger, 2005).

3.2.4 Energetický obrat

Prakticky všechny organismy produkují energii v mitochondriích. Dochází zde k oxidaci kyslíkem a uložení energie ve formě ATP. Množství energie, které je vyprodukováno, je závislé na délce života organismu. Souvislosti mezi energetickým obratem a životností byly pozorovány u různých druhů organismů.

Na délku života má vliv mnoho faktorů, které blíže popisuje následující přehled.

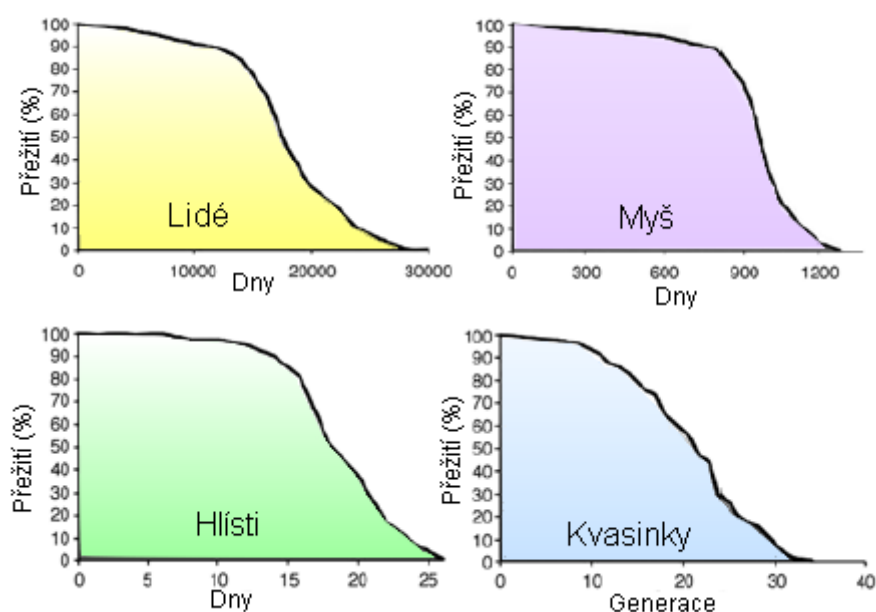
1. Životnost (čas do dalšího dělení) je u jednobuněčných organismů ovlivněn teplotou média, ve kterém se nacházejí. Zvýšení jeho teploty vede ke zkrácení délky života na polovinu.
2. Papoušci a draví ptáci, kteří jsou chováni v zajetí, jsou sice neschopni života ve volné přírodě, ale dosahují vyšší délky života než stejné druhy žijící volně.
3. Chobotnice patří mezi vysoce aktivní druhy, které se ale dožívají pouze 4-6 let. Naopak velcí nepohybliví měkkýši jsou schopni dožít se až 20-40 let.
4. Živočichové, kteří šetří energii strnulostí nebo hibernací, například netopýři nebo ježci, žijí mnohem déle než živočichové, kteří jsou aktivní po celý rok.
5. Živočichové s většími energetickými výdaji žijí kratší život než druhy živočichů s nízkou aktivitou. Příkladem mohou být krokodýli, kteří jsou poměrně pasivní, a kteří žijí výrazně déle než vysoce aktivní kolibříci.
6. U myši byl prokázán vliv kalorické restrikce (nízkoenergetická strava) na délku života. Myši, kterým je podávána strava s nízkým obsahem energie jsou schopny dosáhnout dvakrát vyšší délky života.
7. Kastrovaní samci se dožívají vyšší délky života, protože jejich energetický obrat je nižší. Jejich primárním cílem, pro který využívají energii, není reprodukce.
8. Samice žijí v průměru o 10% déle než samci. Hlavní příčinou je, že samci mají vyšší metabolický obrat (energie je využívána intenzivněji než u samic).
9. Hyperfunkce štítné žlázy redukuje délku života (je rychlejší metabolická činnost), ačkoli hypofunkce nemá vliv na délku života.
10. Lidé se sedavým způsobem života a ti kteří mají dostatek spánku, žijí déle než lidé s těžkou fyzickou námahou (Prinzinger, 2005).

4. Charakteristiky stárnutí

U savců existuje pět základních charakteristik stárnutí: zvýšení úmrtnosti s rostoucím věkem, změny v biochemickém složení tkání, progresivní pokles ve fyziologických funkcích, redukce schopnosti adaptivně reagovat na environmentální podněty a zvýšená citlivost a zranitelnost.

4.1 Zvýšení úmrtnosti s rostoucím věkem

Exponenciální zvýšení úmrtnosti s rostoucím věkem bylo poprvé popsáno na počátku 19. století. V roce 1995 připadalo na osoby ve věku 25 – 44let 189,5 úmrtí z různých příčin na 100 000 obyvatel, ale u osob starších 65let byl poměr více než 25krát vyšší – na 100 000 obyvatel připadalo 5,069 úmrtí. U všech druhů organismů, jak u bezobratlých, obratlovců, ale i jednobuněčných organismů, platí stejné vzorce pro přežití organismů ve vyšším věku (Obr. 2) (Troen, 2003).



Obr. 2: Křivky životaschopnosti u různých modelových organismů (*Homo sapiens*, *Mus musculus*, *Caenorhabditis elegans* a *Saccharomyces cerevisiae*) mají velmi podobný charakteristický tvar. (Zdroj: Troen, 2003)

4.2 Změny v biochemickém složení tkání

Lidské tělo je složeno z tukové, kostní a svalové tkáně, které v organismu zabírají určitý prostor. Svalová tkáň zabírá v našem těle mnohem méně místa než tkáň tuková. Proto pro určení toho, jak jedince vypadá, není důležitá pouze celková hmotnost, ale také složení těla (tedy poměr svalové, kostní a tukové tkáně). S rostoucím věkem dochází k významnému poklesu v LBM (hmotnost těla bez tuků) a ubývá kostní hmoty. Množství podkožního tuku se nemění nebo mírně klesá, ale celkové procento tuku v organismu s věkem roste vzhledem úbytku svalové a kostní hmoty.

Na buněčné úrovni byly v různých tkáních popsány markery stárnutí. Mezi první markery, které byly popsány, patří **lipofuscin** (pigment), jehož množství ve stárnoucí tkáni velmi rychle narůstá. Dalšími markery, jejichž množství v extracelulární hmotě narůstá, jsou molekuly typu kolagenu. S rostoucím věkem se v tkáních mění míra transkripce specifických genů, mění se stupeň proteosyntézy a dochází ke změnám v post-translačních modifikacích proteinů (Troen, 2003).

4.3 Progresivní pokles ve fyziologických funkcích

S rostoucím věkem dochází k poklesu rychlosti glomerulární filtrace (množství profiltrované krve v ledvinných glomerulech), což může mít za následek i úplné selhání tvorby moči. Mění se i míra srdeční činnosti a vitální kapacita plic. Pokles funkcí je lineární a prokazatelně k němu dochází od věku 30-ti let. Přesto je velikost poklesu fyziologických funkcí poměrně heterogenní, jak mezi různými orgány, tak i mezi různými jedinci (Troen, 2003).

4.4 Redukce schopnosti adaptivně reagovat na environmentální podněty

Jedním z hlavních znaků stárnutí je postupná ztráta schopnosti udržovat homeostázu. Tato disfunkce primárně nevzniká v důsledku změn v bazálním metabolismu, ale je následkem změněné schopnosti organismu odpovídat na vnější podněty, jako je pohyb nebo půst. Ztráta energetických rezerv může vyústit v útlumu maximální odpovědi na podnět a zpoždění návratu na bazální úroveň (Troen, 2003).

4.5 Zvýšená citlivost a zranitelnost

Výskyt různých druhů onemocnění a úmrtnost na ně roste po překročení hranice stáří exponenciálně s rostoucím věkem. Mezi pět nejčastějších příčin úmrtí u osob starších 65-ti let patří srdeční onemocnění, rakovina, mozková mrtvice, chronické onemocnění plic a zánět plic spojený s chřipkou. Počet úmrtí na dané onemocnění u osob starších 65-ti let v porovnání s osobami ve věku 25 – 44let je u srdečních onemocnění 92krát vyšší, u rakoviny 43krát vyšší, u mozkové mrtvice 100krát vyšší, u chronického onemocnění plic 100krát vyšší a zánětu plic s chřipkou 89krát vyšší. Podstata tohoto prudkého nárůstu úmrtnosti není zcela objasněna, ale pravděpodobně je spojena se změnami funkcí různých buněk, které způsobí poruchu funkce tkáně nebo orgánu a vedou ke vzniku systémového onemocnění (Troen, 2003).

5. Mechanismy a příčiny stárnutí

Existuje řada teorií, které se snaží objasnit příčiny stárnutí. Zároveň se snaží adekvátně vysvětlit fenotyp stárnoucího organismu, přestože molekulární mechanismus stárnutí není zatím objasněn. Hlavní příčinou je velká komplexnost problému. Změny odehrávající se ve stárnoucím organismu fungují jak na molekulární úrovni, tak na úrovni organismu. V současné době neexistuje žádná sjednocující teorie, která by komplexně popisovala mechanismy stárnutí v rozdílných orgánech, tkáních a buňkách. Pro vznik nových pravděpodobných teorií stárnutí platí pouze obecný rámec, který vychází z pochopení evolučního základu stárnutí, tedy že evoluční tlaky selektovaly organismy za účelem úspěšné reprodukce (Troen, 2003).

Předpokládá se, existují tři kategorie genů, které jsou zapojeny do procesu stárnutí. Jednak se jedná o geny, které regulují somatickou údržbu a opravu, dále se uplatňují tzv. negativně pleiotropické geny, které umožňují přežití v raném věku po narození, ale působí nevýhodně v pozdějším věku (antagonistická pleiotropie). Existují předpoklady, že tento proces může hrát prvořadou úlohu v procesu stárnutí. Poslední kategorií jsou geny ovlivněné škodlivými mutacemi, které působí ve vyšším věku, a na které evoluční selekce působí velmi slabě.

Přítomnost těchto genů představuje spektrum působení na organismy od obecných po vysoce druhově specifické. Geny, které jsou zapojeny do procesů udržování buněk a

jejich opravy, se pravděpodobně vyskytují ve všech (anebo většiny) organismů, neboť tyto esenciální procesy jsou podobné u všech druhů. Mutace působící v pozdním věku jsou pravděpodobně druhově specifické, protože mutace je náhodný individuální proces. Neudržitelné pleiotropické geny mohou být univerzálně nalezeny uvnitř populace nebo téhož druhu, ale nejsou sdíleny mezi různými druhy. Příkladem antagonistické pleiotropie může být vysoká exprese testosteronu u gorilích samců, která vede ke zvýšení agresivity a síly. To jsou předpoklady, které umožňují, aby se jedinec stal dominantním samcem, a tím pádem se může častěji pářit a předávat svou genetickou informaci do dalších generací. Zároveň ale může docházet ke zkrácení délky života v důsledku zvýšeného výskytu aterosklerózy. Studie na molekulární genetické úrovni naznačují, že buněčné stárnutí může být antagonistický pleiotropický proces, protože může předcházet vzniku nádorového bujení, ale přispívá ke stárnutí organismu. Jinými slovy by se dalo říct, že stárnutí může být cenou za to, že se organismus vyhne vzniku rakoviny (Kirkwood, 1996; Troen, 2003).

6. Teorie stárnutí

Z historického hlediska můžeme teorie stárnutí rozdělit do dvou obecných kategorií: stochastické a vývojově-genetické. Tyto dvě kategorie se navzájem nevyklučují, protože během života dochází postupně k poklesu vlivu aktivní genetické kontroly a zvyšuje se vliv stochastického působení. Projevuje se posun v důležitosti působení genů od obecných k druhově specifickým (Troen, 2003).

6.1 Stochastické teorie

Stochastické teorie předpokládají, že stárnutí je způsobeno náhodným poškozením životně důležitých molekul. Poškození se může hromadit, a když dosáhne určitého stupně, dojde k poklesu fyziologických funkcí (Troen, 2003).

6.1.1 Teorie somatických mutací a opravy DNA

Teorie somatických mutací vychází z faktu, že u řady buněk starých organismů byla nalezena zvýšená frekvence poruch DNA. Teorie předpokládá, že vznik somatických mutací, ať již způsobených fyzikálními či chemickými mutageny, je primární příčinou

stárnutí. Tato teorie stanovuje, že genetické poškození, které je způsobeno zářením přirozeného pozadí (background radiation), způsobuje vznik mutací, které vedou k poškození fyziologických funkcí buňky a konečně ke smrti (Holliday, 2000; Troen 2003). Pokud je organismus vystaven ionizujícímu záření, výsledkem je zkrácení délky života v důsledku zvětšeného výskytu rakoviny a glomerulosklerózy. Glomeruloskleróza je onemocnění ledvin, u kterého dochází k ukládání hyalinu (heterogenní směs proteinů, která vzniká jako projev fyziologické regrese nebo patologické degenerace některých tkání) v interkapilárních prostorách ledviny.

Teorie opravy DNA je více specifická než teorie somatických mutací. Schopnost opravovat poškození DNA způsobené UV zářením v buněčných kulturách druhů organismů s různou délkou života, přímo koreluje s maximální délkou života. Bohužel zatím neexistuje dostatek experimentálních důkazů, které by prokazovaly, že tento rozdíl mezi druhy je hlavní příčinou stárnutí. Nezdá se, že změny v celkové schopnosti opravovat poškozenou DNA by souvisely s věkem, ačkoli existují specifické opravy určitých úseků DNA, které se zdají být důležité v souvislosti s věkem (Troen, 2003).

6.1.2 Teorie chyba – pohroma (error – catastrophe)

Tato teorie předpokládá, že existují náhodné chyby v proteinech řídících syntézu DNA. Chyba v proteinu se obvykle odstraňuje pomocí degradace poškozeného proteinu, který je následně nahrazen bezchybnou molekulou. Molekuly, které obsahují nějakou chybu, a které jsou zapojeny do procesu syntézy nějaké látky, mohou způsobit vznik chyby v produktu dané syntézy. Pokud dochází v organismu k postupné kumulaci látek s chybou, může tento proces vyústit v pohromu (error – catastrophe), která je neslučitelná s normálními funkcemi organismu a s životem. U starších organismů byla v tkáních a buňkách identifikována řada pozměněných proteinů (proteinů s chybou), které byly místo post-translačními modifikacemi (úpravy proteinů po jejich syntéze, které dodávají proteinům nové vlastnosti, stabilizují jejich konformaci nebo pomáhají regulovat jejich funkci) upravovány glykací (neboli neenzymovou glykosylací, což je neenzymatická vazba glukózy na aminoskupinu aminokyselin různých tkáňových a plazmatických proteinů) nebo oxidací. Jejich počet se s rostoucím věkem zvyšuje, protože organismus ztrácí schopnost tyto poškozené proteiny odstraňovat (Troen, 2003).

6.1.3 Teorie příčných vazeb (modifikace proteinu)

Teorie příčných vazeb vychází z faktu, že během života organismu dochází k chemickým změnám životně důležitých makromolekul (nukleové kyseliny, pojivové bílkoviny). Tyto změny spočívají zejména ve vytváření příčných vazeb mezi řetězci makromolekul i uvnitř těchto řetězců (síťování). U pojivových bílkovin je důsledkem tvorby příčných vazeb zhoršení jejich mechanických vlastností, u DNA mohou tyto změny vést k ztrátě informační kapacity. Teorie příčných vazeb považuje tento proces za primární příčinu stárnutí (Troen, 2003).

S rostoucím věkem dochází ke změnám ve složení proteinů a taky ke změnám jejich struktury, což má za následek jejich pozměněnou funkci. Stárnutí je charakteristické sníženou specifickou aktivitou některých enzymů a změněnou tepelnou stabilitou. Tyto změny mohou být způsobeny přímou oxidací aminokyselinových zbytků nebo glykací (neenzymovou glykosylací). Akumulace proteinů, které byly změněny během post-translační modifikace, může poškodit jak funkce buňky, tak orgánů (Ashok & Ali, 1999; Troen, 2003).

Konečné produkty glykosylace (advanced glycosylation end products- AGEs) mohou zvyšovat rychlost stárnutí a jsou také zapojené do procesů spojených se vznikem diabetu, očních poruch a hromadění amyloidu (amyloid je patologická forma proteinu, která se velmi často vyskytuje v souvislosti s neurodegenerativními onemocněními). Při vysoké hladině krevního cukru může glykosylace způsobit to, že se proteiny začnou od sebe dělit. Vytvoří neelastické vazby, které ztratí svoji flexibilitu a původní funkci.

Správná funkce orgánů je závislá na mimobuněčné základní hmotě (extracelulární matrix) aby mohly správně probíhat procesy například difuze esenciálních molekul. Navíc extracelulární matrix hraje důležitou úlohu v regulaci genové exprese. Tzv. síťování (cross-linking) makromolekul, jako je kolagen, elastin, osteokalcin (nekolagenní bílkovina, vyskytující se v kostech a zubovině) a krystalin (protein oční čočky, který je zodpovědný za vznik šedého zákalu (kataraktu) u osob s diabetem), může ovlivňovat jak regulaci genové exprese, tak difuzi esenciálních molekul. Interakce mezi kovalentními vazbami proteinů může také hrát důležitou úlohu ve snižování pružnosti cévních stěn s rostoucím věkem (Troen, 2003).

6.1.4 Teorie volných radikálů / Teorie mutací mitochondriální DNA

Potenciální příčinou síťování makromolekul mohou být i volné radikály, které tvoří základ pro teorie, které mají jak prvky stochastických teorií, tak teorií vývojově-genetických. Existuje předpoklad, že většina změn, které probíhají ve stáří, mohou vznikat v důsledku působení volných radikálů, které způsobují molekulární poškození. Volné radikály jsou atomy nebo molekuly, které obsahují ve své struktuře nespárovaný volný elektron a jsou proto vysoce reaktivní – snaží se co nejrychleji vytvořit stabilní strukturu, tedy přijmout jeden elektron a vytvořit elektronový pár. Aerobní metabolismus generuje superoxidový radikál ($O_2^{\cdot-}$), který je metabolizován superoxidovou dismutázou za tvorby peroxidu vodíku (H_2O_2) a kyslíku. Peroxid vodíku může vytvářet vysoce reaktivní hydroxilový radikál (OH^{\cdot}). Tyto deriváty kyslíku mohou reagovat s makromolekulami v cyklu, kdy neustále dochází ke generování dalších nových volných radikálů. Tímto procesem dochází k postupnému zesilování účinku volných radikálů. Reaktivní formy kyslíku hrají významnou úlohu v regulaci genové exprese, v buněčné replikaci, diferenciaci a v apoptóze buňky (částečně mohou působit také jako sekundární poslové signálních drah). Fyzikálním zdrojem volných radikálů je radioaktivní záření, rentgenové záření a ultrafialové světlo. Nejdůležitějším organickým procesem, který způsobuje vznik volných radikálů, je buněčné dýchání (Ashok & Ali, 1999; Troen, 2003).

Volné radikály způsobují vznik dvou druhů onemocnění. První skupinou jsou onemocnění čistě genetická (autozomálně recesivní onemocnění), která jsou způsobena geneticky podmíněnou nedostatečnou ochranou vůči proti kyslíkovým radikálům. Druhou skupinou jsou onemocnění, která spojují genetické a vnější faktory. Příkladem může být lupénka (*Lupus*), kde byla prokázána geneticky zvýšená citlivost jaderné DNA jednoho nebo více typů buněk k poškození volnými radikály.

Hypotéza mutací mitochondriální DNA a teorie volných radikálů představuje syntézu několika teorií. Předpokládá se, že reaktivní formy kyslíku významně přispívají k hromadění mutací mitochondriální DNA, což vede ke vzniku bioenergetického nedostatku a konečným důsledkem může být stárnutí a buněčná smrt. Celý proces se nazývá redoxní mechanismus mitochondriálního stárnutí. Mitochondriální DNA (mtDNA) prodělává s rostoucím věkem progresivní zvyšování oxidativního poškození v kosterních svalech, srdečním svalu a v mozku. Tento exponenciální nárůst poškození je korelován se somatickými mutacemi mtDNA. Poškození mtDNA vede k defektní mitochondriální respiraci, která způsobuje zvýšenou produkci volných kyslíkových radikálů, a tím dochází

k dalšímu navýšení poškození mtDNA. Defekty v mitochondriální respiraci s rostoucím věkem nepozorujeme pouze v normálních stárnoucích tkáních, ale také u osob s Parkinsonovou, Alzheimerovou chorobou, Huntingtonovou choreou a u osob s pohybovými nemocemi (Troen, 2003; Greaves & Turnbull, 2009).

Apoptóza buněk souvisí s fragmentací mtDNA. Proto se zkoumá otázka, zda stárnutí tkání je způsobeno mutacemi mtDNA. Specifické mutace, jejichž počet narůstá s věkem, málokdy představují více než několik procent z celkového množství vlivů, kterými je mtDNA ovlivněna. Ačkoli některé studie naznačují, že mtDNA je mutacemi ovlivněna až z 85% a toto číslo s věkem neustále narůstá.

Při pokusech na myších bylo zjištěno, že kalorická restrikce byla schopna omezit hromadění mutací mtDNA s rostoucím věkem. Dále existují látky, které jsou schopny obcházet bloky v respiračním řetězci. Těmito látkami je například koenzym Q10, tokoferol (vitamin E), nikotinamid (vitamín B3) nebo kyselina askorbová (vitamín C). U těchto látek je možné předvídat, že mohou být schopny tlumit negativní účinky, které vnikají v důsledku mitochondriálních onemocnění a stárnutí. Koenzym Q10, který byl dodáván v potravě hlístům, prodloužil jejich délku života o 60%. Epidemiologické studie naznačují, že antioxidanty dodávané v potravě mohou redukovat výskyt vaskulární demence (viz. kapitola 11.1), kardiovaskulárních onemocnění a výskyt rakoviny u člověka. Komplex interakcí pro-oxidantů a antioxidantů v buňkách a regulace rovnováhy mezi těmito dvěma skupinami látek v mitochondriích je tedy důležitý pro udržení buněčné a tkáňové integrity během stárnutí (Troen, 2003).

6.2 Vývojově-genetické teorie

Vývojově-genetické teorie považují stárnutí za součást genetického programu a za součást řízeného procesu vývoje a dospívání. Tato skupina teorií je podporována pozorováními, ve kterých bylo zjištěno, že maximální délka života je vysoce specificky spjata s druhem. Navíc byly prováděny studie, ve kterých se porovnávala délka života u monozygotických a dizygotických dvojčat a mezi sourozenci, kteří pocházeli z dvojčat. U monozygotických dvojčat byla pozoruhodná podobnost v délce života, která se u dalších dvou podobných skupin nevyskytovala (Troen, 2003).

6.2.1 Geny dlouhověkosti

Existuje řada důkazů, že maximální délka života u mnoha druhů je řízena geneticky, ačkoli stupeň dědičnosti je pravděpodobně nižší než 35%. Přes toto zdánlivě malé číslo, genetické mutace mohou významně modifikovat stárnutí. U kvasinek se vyskytují geny, které ovlivňují jak průměrnou, tak maximální délku života. Produkty těchto genů působí různými způsoby. Ovlivňují odpověď na stresový podnět, vnímání nutričního stavu nebo zvyšují metabolickou aktivitu. U některých jedinců z kmene Nematoda (*Caenorhabditis elegans*), u kterých došlo k mutaci v genech, byla zjištěna prodloužená délka života. Geny, které u tohoto kmene pravděpodobně hrají úlohu v procesu stárnutí, jsou *age-1*, který ovlivňuje rychlost stárnutí, *daf-2* a *daf-23*, které aktivují zpoždění ve vývoji, *spe-26*, který redukuje fertilitu a *clk-1*, který ovlivňuje biologické hodiny. Tyto geny zároveň mění odolnosti vůči stresu (především v odpovědi na UV záření), ovlivňují vývoj, signální cesty a metabolickou aktivitu.

U některých jedinců *Drosophila melanogaster* byla zjištěna vyšší délka života (v průměru o 35%) a zvýšená odolnost vůči různým formám stresu, jako je hladovění, vysoká teplota, v důsledku vzniku výhodné mutace v genech. Mutace jednoho genu vedla ke dvojnásobení délky života bez omezení v rozmnožovacích schopnostech nebo poklesu fyzických aktivit. Tento gen je pojmenován „Indy“ (podle I'm not dead yet - Zatím nejsem mrtvý). „Indy“ je homologem savčího kotransportéru dikarboxylátu sodného, který je membránovým proteinem transportujícím meziprodukty z Krebsova cyklu. Spekuluje se o tom, zda mutace v genu „Indy“ může vytvořit metabolický stav podobný kalorické restrikci.

Jak už bylo poznamenáno u stochastických teorií, polymorfismus mitochondriální DNA je spojen s dlouhověkostí. Alela $\epsilon 4$ apolipoproteinu E, která souvisí se zvýšeným výskytem srdečních onemocnění a Alzheimerovou chorobou, způsobuje snížení délky života, ale alela $\epsilon 2$ apolipoproteinu E je naopak velmi často nacházena u osob, které se dožijí velmi vysokého věku (často se vyskytuje u stoletých lidí) (Troen, 2003).

6.2.1.1 Sirtuiny

Sirtuiny patří mezi významné látky, které chrání buňky, tkáně, orgány a v konečném důsledku i celý organismus před poškozeními, které způsobují volné radikály. Sirtuiny jsou zvláštní bílkoviny, které mají za úkol hlídat správné vyladění genů a udržovat

jejich činnost na optimální úrovni. Pokud vznikne poškození v molekule DNA, sirtuiny se snaží toto poškození opravit, ale v tomto okamžiku přestávají kontrolovat geny, které mohou svou nadměrnou činností způsobovat poškození buňkám. Když dojde v lidské buňce k poškození DNA, až 90% sirtuinů opustí svá kontrolní místa a snaží se co nejrychleji opravit poškozenou DNA (Petr, 2009).

6.2.2 Syndromy zrychleného stárnutí

U člověka se vyskytuje několik genetických onemocnění, které jeví znaky urychleného stárnutí (progerie). Progerie je nemoc, která způsobuje předčasný a urychlený rozvoj stařeckého vzhledu (fenotypu stáří) a typických chorob stáří (např. aterosklerózy, osteoartrózy, osteoporózy, nádorů) se zkrácením délky života (URL 3). Jedná se o Hutchinson-Gilfordův syndrom, u kterého můžeme pozorovat brzký počátek progerie u dětí., Wernerův syndrom, kde vzniká progerie u dospělých osob a Downův syndrom (trisomie na 21. chromozomu) (Troen, 2003).

6.2.2.1 Wernerův syndrom

Wernerův syndrom (WS) je autozomálně recesivní dědičné onemocnění. U osob trpících tímto syndromem se předčasně rozvíjí ateroskleróza, glukózová tolerance, osteoporóza, brzká šedivost, ztráta vlasů, kožní vředy a menopauza, ale běžně netrpí Alzheimerovou chorobou a hypertenzí. U těchto pacientů se vyskytuje zvýšené riziko vzniku nádorového bujení a šedého zákalu, které běžně vznikají až u osob ve vyšším věku. Většina osob s WS umírá před dosažením 50-ti let. Gen zodpovědný za vznik Wernerova syndromu je lokalizován na osmém chromozomu (Troen, 2003). Bílkovinný produkt, 3'-5'-helikáza a 3'-5'-exonukleáza, ovlivňuje DNA-polymerázu i produkty dalších genů zapojených do replikace a reparace chyb DNA. Všechny mutace genu WRN vedou přímo či nepřímo k předčasnému vzniku stop-kodonu a ke zkrácení proteinového produktu (URL 3). Buňky pacientů s WS vykazují chromozomální nestabilitu a zvýšenou míru mutací (Troen, 2003).

6.2.2.2 Hutchinson-Gilfordův syndrom

Hutchinson-Gilfordův syndrom je extrémně vzácná, autozomálně recesivní choroba, pro kterou je charakteristický rozvoj stárnutí už několik let po narození, typicky do 2 let od narození. Postupně se objevuje zvrásnělá kůže, shrbená postava a zastavení růstu. Lidé postižení touto chorobou trpí pokročilou aterosklerózou a obvykle umírají na srdeční infarkt před dosažením 30-ti let. Na rozdíl od WS netrpí katarakty, glukózovou intolerancí nebo kožními vředy (Troen, 2003). V roce 2003 byla jako příčina zjištěna mutace genu pro protein jaderných filament - lamin A. Důsledkem je porucha prekurzorového štěpení prelaminu A se vznikem patologického progerinu a s následnou poruchou jaderného obalu, nukleoskeletu a chromosomální struktury. Hutchinson-Gilfordův syndrom je řazen mezi tzv. laminopatie (URL 3).

6.2.2.3 Downův syndrom

Downův syndrom je způsoben trisomií nebo translokací na 21. chromozomu. Osoby jsou postiženy vaskulárními onemocněními, glukózovou intolerancí, ztrátou vlasů, degenerací kostí a onemocněním kloubů. Je zde také zvýšené riziko výskytu rakoviny. Obvykle se dožívají 50 – 70let. Délka života není výrazně zkrácena na rozdíl od obou předcházejících onemocnění, vyskytuje se pouze tehdy, pokud o osobu s Downovým syndromem není dostatečně pečováno. Demence se vyskytuje mnohem dříve a častěji než u běžné populace. U pacientů se vyvíjejí stejné neuropatologické změny (neurofibrilární smotky (tangles), ukládání β -amyloidu), které můžeme pozorovat u osob s Alzheimerovou chorobou (Troen, 2003).

6.2.3 Neuroendokrinní teorie

Tato teorie předpokládá, že změny v produkci hormonů jsou základem stárnutí (Fabris, 1991). Podle této teorie je hypotalamo-hypofýzární nadledvinková osa hlavním regulátorem stárnutí. Protože neuroendokrinní systém reguluje vývoj, růst, dospívání, kontroluje činnost rozmnožovací soustavy, metabolismu, ale i další řadu běžných fyziologických funkcí, funkční změny tohoto systému mohou způsobit poškození organismu. Pokles v produkci ženských hormonů (vznik menopausy) je zřejmým důsledkem neuroendokrinních změn spojených s věkem. Neuroendokrinní teorie stárnutí je

podporována řadou experimentů, kdy bylo dokázáno, že zásahem do neuroendokrinních funkcí u hlodavců je možné dosáhnout prodloužení života. Například levodopa, což je dopaminergní látka, prodloužila život u myši tím, že chránila dopaminergní neurony před poškozením, které se vyskytuje ve vyšším věku. Změny, které se ve vyšším věku vyskytují v neuroendokrinním systému, mohou být způsobeny fundamentálními změnami ve všech buňkách a mohou proto být sekundárním znakem fenotypu stárnutí. Podle této teorie by se dalo říci, že se stárne ne proto, že klesá produkce hormonů, nýbrž protože klesá produkce hormonů, tak se stárne. K hormonům, jejichž produkce s věkem klesá, patří i mužský pohlavní hormon testosteron, hormony nadledvin, šišinkový hormon - melatonin a růstový hormon z předního laloku hypofýzy (Troen, 2003)

6.2.4 Imunologická teorie

Imunitní systém hraje centrální roli v udržení zdraví organismu a přežití. Imunologická teorie stárnutí je založena na dvou základních pozorováních. Zaprvé funkční kapacita imunitního systému klesá s věkem, čehož důkazem může být snížená schopnost odpovědi T-lymfocytů na mitogeny a snížená odolnost organismu vůči infekcím. Mitogeny jsou látky, které mohou za vhodných podmínek aktivovat lymfocyty k buněčnému dělení (nespecifická aktivace). Zadruhé autoimunitní reakce organismu se s věkem zvyšuje, například dochází ke zvýšení autoprotilátek v séru. Humorální (látková) imunita, zprostředkovaná B-lymfocyty s věkem také poklesá. Dochází ke snížení produkce protilátek a neúměrné ztrátě schopnosti udržet vysokou afinitu IgG a IgA (imunoglobulin G a A) protilátek (Fabris, 1991; Troen, 2003).

6.2.5 Buněčné stárnutí

Buněčné stárnutí bylo poprvé popsáno v roce 1961. Průkopníky tohoto studia byli Hayflick a Moorhead, kteří vytvořili model replikace stárnutí, když zjistili, že lidské diploidní fibroblasty mají omezený potenciál replikace (Jeyapalan & Sedivy, 2008).

Na základě svých pozorování odhalili iniciační periodu, která je charakteristická velmi rychlou počáteční proliferací, následně dochází k poklesu rychlosti růstu a proliferační aktivity a tato fáze končí úplným zastavením proliferace. Hayflick a Moorhead předpokládali, že stárnutí je jev, který se odehrává jak na úrovni buněčné, tak na úrovni organismu a je spojen se ztrátou funkční kapacity jednotlivce, což odráží souhrnný pokles

funkčních možností jednotlivých buněk. Je ale důležité si povšimnout, že populace stárnoucích buněk nemusí nutně zemřít, ale mohou v buněčné kultuře zůstat i několik let v post-mitotickém stavu (nedochází u nich k proliferaci). Ztráta proliferace je u lidských buněk jejich vlastní schopností a nezávisí na prostředí nebo kultivačních podmínkách. To, kolikrát buňka podstoupí dělení, je důležitějším faktorem ke zjištění proliferační životnosti, než čas, který buňka stráví v kultivačním médiu. Buňky mají pravděpodobně vnitřní mechanismus, který počítá počet dělení a ne čas, který buňky žijí.

Při studiu stárnoucích buněk se využívají především metody, které zkoumají dráhy zapojené do regulace buněčné proliferace a dráhy ovlivňující adaptivní odpovědi buňky. Stárnoucí buňky jsou obvykle méně citlivé vůči působení mitogenů. Mohou se u nich vyskytovat změny v růstových faktorech v porovnání s mladými buňkami, změny v signálních drahách a v transkripčních faktorech. Tyto změny indikují, že stárnoucí buňky se nacházejí ve stavu růstu, který se ale výrazně odlišuje od mladých buněk a naznačuje, že ve stárnoucí buňce se odehrávají komplexní změny v její fyziologii (Troen, 2003).

6.2.5.1 Telomery

Zkracování telomer s rostoucím věkem představuje pro stárnoucí buňky potenciální „hodiny“ nebo speciální počítací mechanismus. Telomery jsou struktury, které se nacházejí na koncích chromozomů. Chrání chromozomy před degradací nebo spojením s koncem jiného chromozomu. Průměrná délka terminálního fragmentu chromozomu klesá s rostoucím věkem. Tzv. nesmrtelné, transformované nebo zárodečné buňky exprimují telomerázu, která je chrání před zkracováním telomer. Telomeráza je enzym pracující jako reverzní transkriptáza, který je schopen prodlužovat samotné konce eukaryotických chromozomů.

Nicméně u některých „nesmrtelných“ buněk nebyla zjištěna tvorba telomerázy a naopak u některých somatických buněk docházelo ke zkracování telomer, i přesto, že byla exprimována telomeráza. Z těchto důvodů můžeme předpokládat, že délka telomer sama o sobě, pravděpodobněji než telomerázová aktivita, je důležitějším faktorem buněčného stárnutí. Nejkratší telomery, ne průměrná délka telomer, determinuje životaschopnost buňky a chromozomální stabilitu (Troen, 2003; Jeyapalan & Sedivy, 2008).

V loňském roce (2009) získala Nobelovu cenu za medicínu a fyziologii trojice amerických vědců, kteří přispěli k pochopení mechanismu řídicího stárnutí buněk. Porucha tohoto procesu se podílí na vzniku rakoviny i dalších chorob. Cenu získala Elizabeth

Blackburn (61) z Kalifornské univerzity, její bývalá studentka Carol Greider (48) z Univerzity Johnse Hopkinse a Jack Szostak (57) z Lékařského institutu Howarda Hughese. Nobelova cena byla oficiálně udělena „za objev způsobu, jakým jsou chromozomy chráněny telomery a enzymem telomerázou". Když se buňka dělí, je potřeba zkopírovat všechny chromozomy nesoucí dědičnou informaci, aby každá z dceřiných buněk získala vlastní sadu. Ale standardní mechanismus, který toto kopírování zajišťuje, si neumí poradit s konci chromozomů - při každém dělení je o kousek zkrátí. Chromozomy tak mají tendenci se neustále zkracovat, a jakmile se zkrátí nad únosnou míru, buňka zahyne.

Vědci zjistili, že telomery jsou tvořeny specifickým řetězcem DNA, v němž se pořád dokola opakuje jedna sekvence „písmen". Nenesou žádnou užitečnou informaci, takže pokud se o kousek zkrátí, nic se nestane. Poté objevili telomerázu - enzym zodpovědný za kopírování této DNA. Telomeráza tedy umí zajistit, aby se chromozom zkopíroval celý. Buňky v těle se mezi sebou liší aktivitou tohoto enzymu, tedy rychlostí, s jakou se stávají „neplodnými".

Buňky ovlivňované zkracováním telomer jsou jedním z klíčových faktorů stárnutí celého organismu. Telomery však hrají významnou roli také při vzniku řady chorob. V nádorových buňkách je telomeráza velmi aktivní, takže čepičky se stále obnovují a buňky jsou v podstatě nesmrtelné. Mohou se množit do nekonečna. Právě proto se nádory tak snadno zvětšují. Při některých dědičných chorobách naopak telomeráza nefunguje správně a buňky dospějí na konec své „životní pouti" mnohem dříve, než by bylo záhodno. Dospělé buňky se zpravidla příliš často nedělí, aktivita telomerázy u nich proto není tak důležitá. Jiná situace je však například u intenzivně se dělících buněk zajišťujících průběžnou obnovu kůže nebo u kmenových buněk, jejichž dceřiné buňky plní různé specializované funkce. Předčasná „únava" zárodečných buněk je zodpovědná například za vznik některých typů chudokrevnosti nebo onemocnění kůže a plic.

Pokud poznáme mechanismus, jímž je stárnutí buněk řízeno, otevírají se nové možnosti léčby mnoha chorob. Právě proto je objev oceněný letošní Nobelovou cenou za fyziologii a medicínu tak významný. V současnosti vědci stále poznávají detaily celého procesu a hledají způsoby, jak tyto znalosti využít v klinické praxi (URL 4).

6.2.6 Buněčná smrt

Existují dva rozdílné typy buněčné smrti: nekróza a apoptóza. Masivní buněčné poškození obvykle doprovázené vznikem zánětu vede ke vzniku nekrózy. Nekróza je v podstatě náhodný proces, kdy dochází ke hrudkování chromatinu poškozené buňky, následně dochází k otoku organel a celý proces končí rozpadem membrán a nakonec celé buňky (Troen, 2003). Celé vnitřní prostředí buňky se tak uvolní do okolí, přičemž enzymy takto uvolněné mohou indukovat nekrózu okolních buněk a způsobit tak "řetězovou reakci", kdy dojde k rozsáhlejšímu poškození tkáně a následnému zánětu. Nekrózu je třeba chápat jako patologický proces. Je vyvolána různými vlivy na buňku, ať již mechanickými, chemickými či tepelnými. Nekrózu také může vyvolat virová infekce buňky, různé bakteriální toxiny nebo třeba i náhlé vyčerpání buněčných energetických zásob (URL 5, URL 6).

Naopak apoptóza je aktivní, geneticky řízený proces „sebevraždy“, který vzniká jako odpověď na vnitřní nebo vnější podnět. Apoptóza je důležitý proces, který napomáhá udržování homeostázy. Na rozdíl od nekrózy nenavozuje zánětlivou reakci.

Ačkoli se pojmy programovaná smrt buňky a apoptóza obvykle zaměňují, nejedná se o synonyma. Programovaná smrt buňky je událost ve vývoji, kdežto apoptóza je režim buněčné smrti. Programovaná smrt buňky obvykle zahrnuje zvýšené množství lysozomálních enzymů a jen vzácně dochází k rozpadu DNA, které můžeme pozorovat u apoptózy (Troen, 2003).

Mechanismus apoptózy zahrnuje sled biochemických procesů vedoucích k typickým změnám vzhledu buňky (degradace cytoskeletu a následná změna tvaru cytoplazmatické membrány, smrštění buňky, fragmentace jádra i chromozomů uvnitř).

Proces apoptózy je navozen cytokinovými signály, které jsou přijaty receptory postižené buňky. Druhým signálem je inhibiční signál, který apoptózu potlačuje. Vlastní proces nastává proteolýzou intracelulárních bílkovin pro buňku životně důležitých. Enzymy, které tuto proteolýzu katalyzují (nebo aktivují jiné efektorové molekuly), se nazývají kaspázy. Kaspázy se nalézají v cytosolu v inaktivní formě. Aktivaci může zahájit buď inductivní signál, nebo ztráta inhibujících signálů.

Látky navazující apoptózu pronikají buď přímo do buňky, nebo spustí biochemickou kaskádu z vnější části cytoplazmatické membrány. Vnitrobuněčná cesta se spouští převážně ve chvíli, kdy je buňka v jakékoliv formě stresu, jako je vystavení glukokortikoidům, teplu, radiaci, nedostatek živin, virová infekce buňky, nedostatek

kyslíku či také zvýšený obsah vápníkových iontů uvnitř buňky. Všechny tyto jmenované signály jsou na počátku enzymatické kaskády, která je zodpovědná provedení vlastní apoptózy (URL 5, URL 6).

Apoptóza je provázena morfologickými změnami. Především dochází ke změnám v jádře buňky a v cytoplazmě. Jádro se svrašťuje a chromatin zhušťuje a shlukuje do chomáčků. Usazuje se v tlustých pruzích na obalu jádra. Tyto změny jsou provázeny fragmentací DNA na velké množství pravidelných úseků. Mnohočetná přerušení dvoušroubovice, která nejsou už opravitelná, vedou k nemožnosti transkripce (URL 5, URL 6). Dále se zmenšuje objem buňky. Buněčná membrána se scvrkává a vytvoří se na ní četné výběžky. Tento jev je u apoptózy mnohem nápadnější než u nekrózy. Organely se nijak morfologicky nemění. Buňka v apoptóze zesiluje membránu, aby zabránila nebezpečí lýzy aktivací enzymů katalyzujících nesíťování (nespojování makromolekul pomocí příčných vazeb), jako je např. transglutamináza. Dochází tak ke změnám v cytoskeletu a endoplasmatického retikula. Buňka rychle ztrácí schopnost syntézy RNA a proteinů a degraduje je. Žádná z těchto změn však neprovokuje zánětlivou reakci (jako tomu je u nekrózy). V konečné fázi dochází ke kolapsu buněčného jádra a fragmentaci buňky do tzv. apoptotických tělísek, což jsou membránou ohraničené buněčné fragmenty, které jsou následně fagocytovány bílými krvinkami (makrofágy) (URL 5, URL 6).

6.2.7 Teorie programovaného stárnutí

Podle této teorie je stárnutí geneticky naprogramováno jako součást ontogenetického vývoje organismu. Jednotlivá období ontogeneze jsou geneticky naprogramována formou exprese potřebných genů. Podle těchto hypotéz je analogicky naprogramováno i stárnutí. Bylo prokázáno, že buňky lidského embrya, které jsou pěstovány v kultuře, jsou schopny se dělit asi padesátkrát a pak zahynou - a to bez ohledu na to, kolik živných látek je v prostředí obsaženo. Z hlediska vývojové biologie dává programované stárnutí smysl, protože jakmile organismus zestárne tak, že není schopen se rozmnožovat, přírodní výběr nebude působit, aby odstranil „nezdravé“ jedince. Jinak řečeno, tato teorie nepřeje vývoji dlouhožijících druhů od okamžiku, kdy ztratí schopnost rozmnožovat se (Prinzinger, 2005).

7. Stárnutí mozku

Všechny patologické znaky, které se vyskytují u Alzheimerovy choroby (AD), můžeme pozorovat také u mozku stárnoucích osob, kteří nemají porušený intelekt. Tyto znaky se u nich projevují pouze v menší míře. To je jeden z argumentů, který slouží k podpoře myšlenky, že AD je nevyhnutelný následek stárnutí. Zda se u osoby vyvine AD nebo se jí vyhne, potom může určovat kombinace genetických faktorů a prostředí, bez ohledu na věk. I mozek zdravých jedinců, u kterých se neprojevují poruchy kognitivních funkcí, vykazuje s rostoucím věkem redukcí objemu a hmotnosti. Tyto změny jsou způsobeny ztrátou nervových buněk, ale je velmi těžké přesně odhadnout, jak velké množství těchto buněk se ztratí. Ztráta nervových buněk ve stárnoucím mozku se projevuje pouze v určitých oblastech. Vytváří se neurofibrilární smotky a senilní plaky, které jsou typické pro Alzheimerovu chorobu (viz. kapitola 10.4), ale u tohoto onemocnění jsou mnohem více rozšířené než u běžného staršího člověka, který nemá nijak poškozené intelektuální schopnosti. U Alzheimerovy choroby dochází k akceleraci stárnutí mozku. Nicméně u tohoto onemocnění hrají významnou úlohu genetické predispozice, což naznačuje, že AD nemusí být nevyhnutelným procesem ve stáří. Souhra genetických a environmentálních faktorů může determinovat stupeň patologického poškození stárnoucího mozku, a jestli se u jednotlivce rozvine demence související se stářím.

Pokles výkonu kognitivních funkcí souvisí s rostoucím věkem. Otázkou je zda se dá pokles kognitivních funkcí považovat za následek „normálního“ nepatologického stárnutí na rozdíl od neurodegenerativních onemocnění. Bylo zjištěno, že velkou úlohu v procesu udržení normálních funkcí mozku mají apolipoproteiny E2 a E3, která mají protektivní charakter. Naopak apoE4 je významným rizikovým genetickým faktorem pro vznik Alzheimerovy choroby (Anderton, 2002).

7.1 Apolipoproteiny

Apolipoproteiny obecně slouží jako informační molekuly, které zajišťují vazbu lipoproteinu na specifická vazebná místa. Prostřednictvím apolipoproteinu E (ApoE) se lipoproteiny vážou na specifické receptory v játrech. ApoE mRNA (informační ribonukleová kyselina) byla v největším množství nalezena v játrech, ale vyskytuje se také v mozkové tkáni, kde je syntetizována hlavně astrocyty a mikroglie. ApoE v mozku má

vliv na neuronální reparaci, růst dendritů, synaptickou plasticitu a je popsán i jeho protizánětlivý vliv. Byl popsán vliv ApoE na cholesterol, aktivitu acetylcholinesterázy, beta-sekretázy a také se zkoumá souvislost s oxidativním stresem a AD.

ApoE je důležitým přenašečem cholesterolu v mozku a cholesterol reguluje produkci a ukládání amyloidu. Přítomnost izoformy ApoE4 je rizikovým faktorem jak pro vznik hyperlipidémie, tak AD. ApoE je asociován se zvýšenou hladinou cirkulujícího cholesterolu a také s vyšším obsahem cholesterolu v mozku pacientů s AD. ApoE hraje důležitou roli v metabolismu cholesterolu v mozku.

Aktivita cholinacetyltransferázy v hipokampu negativně koreluje s počtem ApoE ϵ 4 alel, což ukazuje na propojení mezi lipidovým metabolismem a cholinergním systémem. Přesto tento vztah stále není zcela objasněn.

Přibývá studií, které dokládají podíl zánětlivého procesu a oxidativního stresu na patogenezi AD. Prozánětlivé cytokiny vyvolávají svým působením na mikroglie a astrocyty zvýšení produkce ApoE, který následně podporuje depozici amyloidu β peptidu (A β). Při pokusech na gliálních buňkách došlo po přidání ApoE4 k potlačení produkce NO-syntetázy a cyklooxygenázy-2, což podporuje hypotézu protizánětlivého působení ApoE4. Na druhou stranu však v nepřítomnosti A β došlo po přidání exogenního ApoE k produkci prozánětlivých cytokinů, přičemž ApoE4 podporovalo jejich tvorbu výrazně více než ApoE3. Proto se předpokládá, že zánět nervové tkáně je sám o sobě základem etiologie AD a nejen jejím doprovodným jevem (Cibičková & Palička, 2005).

Genetické faktory hrají významnou úlohu v nepatologickém poklesu funkčních vlastností mozku a je vysoce pravděpodobné, že budou v budoucnu objeveny další geny, které ovlivňují pokles kognitivních funkcí v závislosti na věku. Prostředí, ve kterém člověk žije, je také faktorem, který ovlivňuje funkce mozku ve stáří. Bylo prokázáno, že nízké vzdělání, tedy menší procvičování mozku, akceleruje pokles paměťových funkcí a může vyústit až v demenci (Anderton, 2002).

7.2 Anatomické změny v mozku během nepatologického stárnutí

Magnetická rezonance prokázala, že s rostoucím věkem dochází k velkému zmenšování objemu a hmotnosti mozku u osob starších 60 let. Zmenšování objemu mozku je doprovázeno zvětšováním komor a zvětšováním prostorů, kde se nachází mozkomíšni mok. Nejvíce zasaženými oblastmi mozku jsou hipokampus a čelní laloky. Ve věku od 30 do 90 let se objem mozkové kůry snižuje o 14%, hipokampu o 35% a bílé hmoty uvnitř

hemisfér o 26%. Největší objemové ztráty bílé mozkové hmoty se odehrávají ve věku od 50 let. Ztráty následně ovlivňují komunikační síť mozku, protože bílá hmota obsahuje podkorová nervová vlákna, která spojují mozkovou kůru a korové oblasti s míchou.

Bylo také zjištěno, že dochází ke ztrátě neuronů v mozku s rostoucím věkem. Nejvíce postiženými oblastmi mozku je opět hipokampus, mozková kůra a amygdala. Z mozkové kůry se postupně s rostoucím věkem ztrácí asi 10% neuronů. Některé neurony se úplně nevytrácí, pouze zmenšují svoji velikost. Některé oblasti mozku jsou ušetřeny jak zmenšování svého objemu, tak ztráty neuronů. Takovou oblastí jsou například bazální ganglia, ve kterých dochází ke zmenšování objemu a ztrátě neuronů pouze v souvislosti s patologickými procesy jako je Alzheimerova choroba.

Mozek se neliší od jiných orgánů v procesu stárnutí. I u něj dochází s rostoucím věkem ke zvyšování pravděpodobnosti, že dojde ke vzniku patologického onemocnění. Nejběžnější formou patologického stárnutí je výskyt velkého množství plaků a spleť s doprovodnou demencí. Otázkou zůstává, zda je Alzheimerova choroba patologická ve smyslu nemoci, nebo je to pouze akcelerovaný proces normálního stárnutí, protože charakteristická poškození jsou v malém množství přítomná i v mozku starších osob, které ale nemají poškozené intelektuální schopnosti (Anderton, 2002).

7.3 Změny na buněčné úrovni

Změny odehrávající se na úrovni buňky souvisí především se vznikem charakteristických útvarů, který můžeme pozorovat i neurodegenerativních onemocnění. Dochází k akumulaci pigmentu lipofuscinu, vytvářejí se neurofibrilární smotky, neuropilová vlákna, senilní plaky a Hiranova tělíška.

7.3.1 Akumulace pigmentu

Lipofuscin je pigment, který se hromadí v nervových buňkách s rostoucím věkem. Kromě nervových buněk ho můžeme najít i v srdci a játrech. Lipofuscin je produktem peroxidace lipidů, což je proces oxidační degradace lipidů (reakce volných radikálů s nenasycenými mastnými kyselinami) nebo vzniká oxidací bílkovin, nukleových kyselin. Těmito reakcemi vzniká nepotřebný buněčný materiál, který je velmi často příčinou poškození buněk. Během stárnutí se množství lipofuscinu plynule zvyšuje (Anderton, 2002).

7.3.2 Neurofibrilární smotky (tangles) a neuropilová vlákna (threads)

Neurofibrilární smotky a senilní plaky jsou považovány za histopatologickou známku Alzheimerovy choroby společně s výskytem tzv. Hiranových tělísek (Hirano bodies). Přestože jsou všechny tyto znaky především znakem AD, můžeme je najít i u osob, které nejsou postiženy demencí. Hlavní rozdíl je ale v množství. U AD jsou senilní plaky a neurofibrilární smotky ve vysokém množství a jsou široce rozšířené. Naopak v procesu „normálního“ stárnutí počet neurofibrilárních smotků, které se vyskytují v tělech neuronů, je poměrně nízký a jejich výskyt je omezen pouze na hipokampus a amygdalu. Neurofibrilární změny, které postihují hipokampus, mohou být následně spojeny s poškozením kognitivních funkcí.

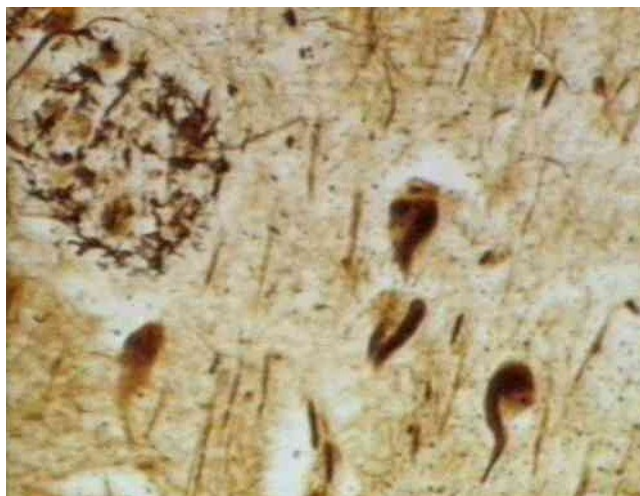
Neurofibrilární smotky jsou složeny z párových helikálních filament a k nim připojených rovných filament. U osob s AD bylo zjištěno, že neurony postižené spleť neurofibril, mají kompletně redukováný cytoskelet a chybí jim také neurofilamenta. Tudíž ztráta neuronů může být následkem nedostatku funkčního cytoskeletu.

Neuropilová vlákna jsou částí neuropil v šedé hmotě mozku. Jako neuropil se označují nervové výběžky, kde se neurony mezi sebou propojují. Neuropil sestává jen z výběžků neuronů a synapsí, vyskytuje se zde jen málo buněčných těl. Je to tedy síť nervových výběžků v gangliích. Ultrastruktura neuropilových vláken se velmi podobá neurofibrilárním smotkům. V normálně stárnoucím mozku je jejich výskyt omezen na hipokampus a amygdalu. U AD jsou rozšířeny po celém mozku ve větší míře (Anderton, 2002).

7.3.3 Senilní plaky

Senilní plaky (Obr. 3) se vyskytují v oblasti šedé hmoty mozku, která obsahuje těla nervových buněk a tvoří mozkovou kůru i podkorová jádra. Senilní plaky jsou vysoké až 200 μ m a skládají se z centrálního extracelulárního jádra tvořeného amyloidem obklopeného abnormálními neurity, které jsou známé taky jako neuritické plaky. Centrální kůra je tvořena velkým počtem proteinů. Hlavní protein je malý peptid tvořený 39-43 aminokyselinami a je obvykle znám pod názvem amyloid β -peptid. $A\beta$ se skládá do fibril. V normálně stárnoucím mozku je pouze malý počet plaků, ale u AD je $A\beta$ jedním z hlavních znaků a vyskytuje se zde ve velkém množství. Předpokládá se pozitivní korelace mezi poklesem kognitivních funkcí a celkovým množstvím $A\beta$ v mozku.

Abnormální neurity obklopující jádro A β jsou tvořeny párovými helikálními filamenty a chybí jim normální cytoskelet (Anderton, 2002).



Obr. 3: Senilní plaky a neurofibrilární smotky

Tyto dva útvary jsou charakteristikami stárnoucího mozku člověka jak s nepoškozenými kognitivními funkcemi, tak u osob s Alzheimerovou chorobou, kde se ale vyskytují ve výrazně větší míře. (Zdroj: URL 7)

7.3.4 Hiranova tělíska (Hirano bodies)

Hiranova tělíska jsou tyčinkovité, intracelulární, eozinofilní struktury, které jsou přibližně 30 μ m dlouhé a 8 μ m široké. Můžeme je nalézt v sousedství hipokampálních pyramidálních buněk. Jejich počet se zvyšuje s rostoucím věkem, ale u AD se opět nacházejí v mnohem větší míře než u normálně stárnoucího mozku. Hiranova tělíska jsou intracelulární agregáty aktinu nebo tropomyosinu (Anderton, 2002).

7.4 Mozek, proces myelinizace a remyelinizace

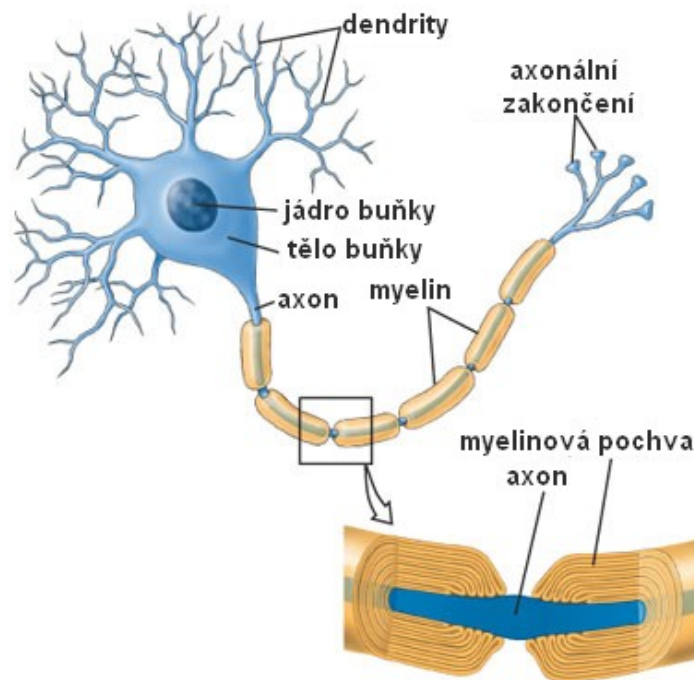
Mozek savců má schopnost částečné sebeopravy (remyelinizace – opětovné vytvoření myelinových pochev nervových spojení). S věkem se ale účinnost remyelinizace snižuje nebo se vytrácí úplně, což má za následek zvýšený výskyt onemocnění souvisejících se stářím (Nave, 2008; Shen *et al.*, 2008).

Myelinová pochva (Obr. 4) funguje jako izolační vrstva. Čím je vlákno silnější, tím jsou myelinové segmenty mezi zářezy delší, což urychluje vedení vzruchu (URL 8). Myelinová pochva je dále potřebná pro motorické, senzorické a vyšší funkce mozku, ale je významná také pro dlouhodobé přežití nervové buňky (Nave, 2008).

Myelin může být poškozen mnoha různými druhy nemocí, jako je například roztroušená skleróza. Roztroušená skleróza (*sclerosis multiplex*) je chronické autoimunitní onemocnění, při kterém lidský imunitní systém napadá centrální nervovou soustavu (mozek a míchu), čímž způsobuje demyelinizaci (rozpad myelinových pochev).

Funkce neuronů a transport nervového vzruchu závisí na spolupráci s podpůrnými buňkami tzv. gliovými buňkami. Jeden typ gliových buněk jsou tzv. oligodendrocyty (Nave, 2008). Oligodendrocyty jsou buňky patřící do skupiny neuroglií. Jsou střední velikosti s malým počtem krátkých výběžků. Obklopují axony neuronů v centrální nervové soustavě a vytvářejí na nich myelinové pochvy. Myelinová pochva vzniká rotací výběžku oligodendrocytů kolem axonů. Jedna takováto buňka může vytvářet myelin až pro 35 axonů. Kromě toho se při zvýšeném funkčním zatížení podílejí oligodendrocyty i na zajištění metabolismů neuronů (URL 9). Základem myelinové pochvy je lipoprotein myelin. Je jednou ze základních složek bílé hmoty mozku a míchy a je také příčinou její bílé barvy. Jeho existence a správná distribuce (myelinizace) je nezbytnou podmínkou správného fungování centrální i periferní nervové soustavy (URL 8).

U roztroušené sklerózy autoreaktivní buňky imunitního systému opakovaně napadají oligodendrocyty a myelin a vytvářejí oblasti s lokálním zánětem (tzv. plaky) v bílé hmotě mozku. Za běžného stavu prekursorů oligodendrocytů (OP) znovu osídlují napadenou oblast a diferencují se v dospělé oligodendrocyty, které remyelinizují postižený axon. Ale když tento proces nefunguje, postižené axony postupně degenerují (Nave, 2008).



Obr. 4: Struktura nervové buňky

Neuron neboli nervová buňka je základní funkční a histologická jednotka nervové tkáně. Skládá se z těla neuronu (soma, neurocyt), což je oblast, ve které je uloženo jádro buňky a výběžků. Velikost těla se pohybuje od 4 μm do 150 μm . Výběžky se dělí na krátké (dendrity) a dlouhé (neurity, axony). Výběžky jsou integrální součástí neuronu. Dendrity jsou dostředivé, větví se v blízkosti neurocytu a nemají myelinovou pochvu. Na povrchu dendritů bývají přítomné dendritické trny. Axon je vždy pouze jeden, je odstředivý a může se větvit. Axony jsou většinou obaleny myelinovou pochvou. Axon obalený pochvou se nazývá nervové vlákno. Pochva je vytvářena gliovými buňkami, Schwannovými buňkami na periferních nervech a oligodendroglie v CNS. Myelinová pochva vytvářena Schwannovými buňkami není souvislá, vytváří asi 1 mm dlouhé segmenty, členěné Ranvierovými zářezy. (Zdroj: URL 10)

Studie v oblasti demyelinizace jsou prováděny na myších. Výsledky testů ukázaly, že u starších myší je oprava myelinu mnohem méně účinná než u mladších. Otázkou zůstává, proč schopnost remyelinizace klesá s rostoucím věkem. Některé studie považují za příčinu tohoto problému epigenetickou regulaci genové exprese.

Epigenetické mechanismy reflektují změny v genové expresi, které nejsou určovány samotnými sekvencemi DNA. Zahrnují změny na chromatinu, což jsou komplexy DNA s histony. Těmito změnami je ovlivněn například enzym histonová

deacetyláza (HDAC), která přemísťuje acetylovou skupinu z aminokyseliny lysinu. Neacetylované histony preferují více kondenzovanou chromatinovou konformaci, která je zodpovědná za inaktivaci transkripce. Neacetylované histony mohou mít také redukovanou afinitu pro některé transkripční faktory (Nave, 2008).

Během normálního vývoje myelinizace vyžaduje redukovanou aktivitu transkripčních faktorů, které inhibují diferenciaci oligodendrocytů, což může být příčinou, proč si OP buňky udržují charakter kmenové buňky. HDAC je esenciální pro diferenciaci OP buněk, protože inhibice těchto enzymů výrazně zasahuje do normálního vývoje (Shen *et al.*, 2005). Ukazuje se tedy spojení mezi zjevným poklesem remyelinizace s rostoucím věkem a změnami v genové expresi OP buněk u dospělých jedinců (Nave, 2008).

7.5 Vliv zinku na činnost mozku

Dnešní neurobiologie není zaměřena pouze na studium aspektů stárnutí mozku, ale také na vyvíjení strategií sloužících k ochraně kapacity mozku a předejití výskytu neurodegenerativních onemocnění. V souladu s tímto trendem je věnována pozornost především metabolismu zinku. Zinek působí jako neuromodulátor v excitačních synapsích a uplatňuje se při odpovědi na stresové podněty.

Mozek má nejvyšší obsah zinku v porovnání s ostatními orgány. Průměrná koncentrace zinku je odhadována na 150 $\mu\text{mol/l}$. Zinek není ve všech částech mozku rozložen rovnoměrně. Nejvyšší množství se nachází v šedé mozkové hmotě, hipokampu, amygdale a neokortexu.

Fyziologická role zinku je v modulaci a uvolnění glutamátu a γ -aminomáselné kyseliny (GABA). Glutamát je hlavním excitačním transmiterem, který působí v centrální nervové soustavě. Uvolnění zinku redukuje schopnost glutamátu aktivovat post-synaptické receptory.

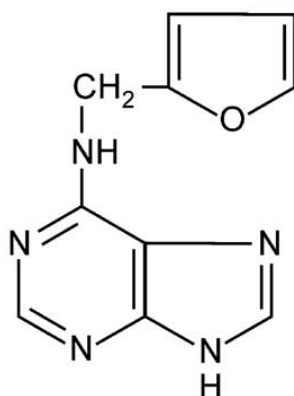
Existuje několik transportérů, které jsou schopny zinek transportovat. Jedná se metalothionin, amyloid β -peptid nebo $\alpha 2$ makroglobulin. Amyloid β -peptid nebo $\alpha 2$ makroglobulin jsou významné především proto, že jsou zapojeny do neurodegenerativních procesů. Vazba zinku k $A\beta$ je důležitá pro depozici amyloidních plaků. Depozice $A\beta$ se zvyšuje ve stárnoucím mozku a způsobuje zrychlení procesu neurodegenerace. Nejvíce $A\beta$ se nachází kortexu a hipokampu, což jsou oblasti bohaté na zinek. Vysoké množství $\alpha 2M$ je spojeno s poškozením imunitního systému a chronickou zánětlivostí (Mocchegiani *et al.*, 2005).

8. Terapie proti stárnutí

Terapie proti stárnutí jsou založeny na vědeckých důkazech, které prokázaly, že působením na fyziologické funkce organismu může dojít ke zpomalení procesu stárnutí. Některé procesy zahrnují dodávání hormonů, především růstového hormonu, melatoninu a estrogenů. Dalším principem jak prodloužit život je dodávání živin. Buď se jedná o syntetické látky, nebo přírodní antioxidanty (rapamycin, *Chlorella*, koenzym Q10). Jako velmi nadějnou terapií proti stárnutí se jeví kalorická restrikce a také poznatky z oboru studia kmenových buněk. Přestože se některé prostředky v léčbě stárnutí jeví jako prospěšné, žádný z nich zatím neléčí stárnutí samo o sobě (Rattan, 2005).

8.1 Kosmetické léčení

Kosmetické léčení se používá k odstranění vnějších znaků stárnutí. Není schopné ovlivnit základní buněčné a biochemické procesy v organismu. V kosmetickém léčení se používá především látka N⁶-furfuryladenin neboli kinetin (Obr. 7), která zabraňuje rozvinutí chorob kůže. Dále se využívají carnosin, což je z chemického hlediska dipeptid β -alanyl-L-histidin (Rattan, 2005) Tato látka pomáhá při nespavosti, urychluje hojení povrchových ran, podporuje růst vlasů a také zvětšování svalového objemu (Rattan, 2005).



Obr. 5: Struktura kinetinu (Zdroj: URL 11)

8.2 Příjem minerálních látek

Délku života může ovlivnit i příjem minerálních látek. Obecně je považován za přiměřený denní příjem asi 40 esenciálních prvků a jiných látek. Chronické onemocnění se mohou vyskytovat, pokud jsou dávky vitamínů, minerálů a jiných esenciálních látek pod hladinou denní doporučené dávky. Nepřiměřený přísun těchto látek, může způsobovat zvýšené riziko poškození DNA nebo poškození činnosti mitochondrií. Optimální potřebné množství a složení stopových prvků se v průběhu života mění (Ames, 2005).

8.2.1 Nedostatek esenciálních látek

Nedostatek stopových prvků může způsobit poruchy ve struktuře DNA, kdy konečným výsledkem může být vznik rakovinného bujení. Na organismus má vliv především nedostatek vitamínů C (kyselina askorbová), E (tokoferol), B₆ (pyridoxin), B₁₂ (kobalamin), B₅ (niacin), B₉ (kyselina listová), železa a zinku. Při deficienci stopových prvků se objevuje nárůst výskytu rakoviny až ve čtvrtině testované populace, pokud má ve stravě méně zeleniny a ovoce v porovnání s jinými testovanými skupinami. Ovoce a zelenina jsou hlavními zdroji kyseliny listové. Nízký příjem této kyseliny může být spojen s několika typy rakovinného bujení. Nedostatek této kyseliny, stejně jako nedostatek vitamínů B₆ a B₁₂ způsobuje chromozomální poruchy díky masivní inkorporaci uracilu do DNA. Nedostatek zinku způsobuje oxidativní poškození DNA a inaktivaci nádorového supresoru p53. Všechny tyto poškození následně vedou ke vzniku genetického poškození (Ames, 2005).

8.2.2 Nedostatek vitamínu D

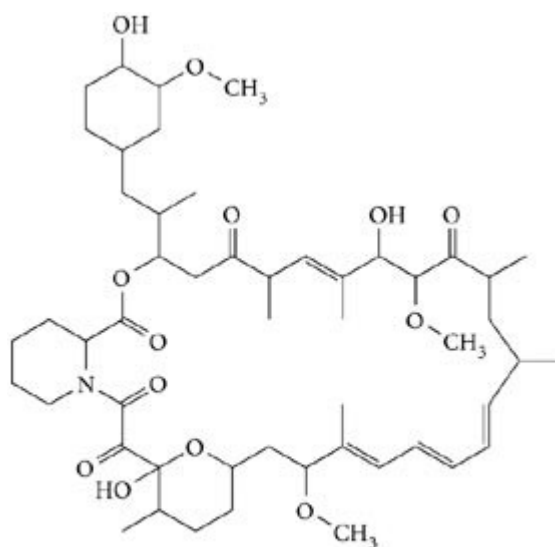
Za normálních okolností se vitamín D (kalciferol) tvoří v kůži působením slunečního záření z provitamínu 7-dehydrocholesterolu (derivátu cholesterolu). Ultrafialové záření štěpí jádro sloučeniny za vzniku cholekalciferolu, tedy vitamínu D.

Nedostatek vitamínu D je problémem především v severských zemích, protože vitamín D je formován s pomocí ultrafialového záření. Nedostatek slunečního záření může vést k chronickému nedostatku vitamínu D. Vitamín D reguluje množství vápníku v těle a jeho nedostatek způsobuje řídnutí kostí. Navíc bylo zjištěno, že nedostatek vitamínu D je

spojen se zvýšeným rizikem vzniku rakoviny, primárně rakovinou konečníku a prostaty (Ames, 2005).

8.3 Rapamycin

Je testována řada různých látek, u kterých se předpokládá schopnost prodloužit průměrnou délku života u člověka. Jednou z nich je látka zvaná rapamycin (Obr. 6). Bylo zjištěno, že rapamycin významně zvyšuje délku života u testovaných zvířat – myší. Proto se začíná spekulovat, zda je možné pomocí této látky ovlivnit délku života i u člověka (Kaeberlein & Kennedy, 2009).



Obr. 6: Struktura rapamycinu. (Zdroj: URL 13)

Rapamycin byl první látkou, která ve velké míře zvyšovala délku života jak u samců, tak samic myší. V porovnání s běžnou délkou života, rapamycin zvyšoval délku života u samic o 38% a u samců o 28%.

Rapamycin byl identifikován jako produkt bakterie *Streptomyces hygroscopicus*. Předpokládá se, že sloučenina působí jako inhibitor kinázového enzymu tzv. TOR. Bylo zjištěno, že TOR je první látka, která reguluje délku života u každého ze čtyř hlavních modelových organismů, které se využívají při studiu stárnutí: kvasinek, hlístů, much a myší.

Jak ovlivňuje aktivita TOR stárnutí? Jedná se o souhrn mnoha funkcí. TOR podporuje translaci mRNA, inhibuje cesty, které degradují buněčné produkty

v lysozomech, tzv. proces autofágie. Autofágie je jedním z mechanismů, které slouží k udržení buněčné homeostázy. TOR také ovlivňuje růst buňky, průběh buněčného cyklu, metabolismus mitochondrií a signální dráhy inzulínu. Všechny tyto procesy přispívají k prodloužení života u myši.

Analogy rapamycinu jsou využívány v lékařství, kde slouží k léčbě určitých forem rakoviny (Kaeberlein & Kennedy, 2009).

8.4 Chlorella

Chlorella je druh řasy, která má řadu antioxidantních efektů. Bylo zkoumáno, zda *Chlorella* může sloužit jako prevence proti postupnému zhoršování kognitivních funkcí ve vyšším věku. Modelové organismy (myši) byly krmeny touto řasou a bylo zjišťováno, zda její působení nějakým způsobem ovlivňuje oxidativní stres a kognitivní funkce v testovaném organismu. Bylo prokázáno, že podávání *Chlorella* v potravě redukuje výskyt oxidativního stresu a významně působí proti snižování kognitivních funkcí. Kromě toho, *Chlorella* také snižuje výskyt aktivovaných astrocytů v mozku myši, což má opět pozitivní vliv na kognitivní funkce, protože zvýšená aktivace astrocytů je ukazatelem zánětu (Nakashima *et al.*, 2009).

Oxidativní stres je jednou z hlavních příčin způsobující postupnou ztrátu paměti a pokles činnosti kognitivních funkcí (všechny myšlenkové procesy, které nám umožňují rozpoznávat, pamatovat si, učit se) ve vyšším věku (Nakashima *et al.*, 2009; URL 14).

Nedostatek kyseliny listové, vitamínu B₆ a B₁₂ je spojeno se zvyšujícím se množstvím homocysteinu v krvi. Homocystein je vysoce reaktivní aminokyselina, která ve větší míře způsobuje zvýšené riziko vzniku kardiovaskulárních poruch, mozkové mrtvice a AD. *Chlorella* je naopak bohatá na kyselinu listovou (1000 – 3000 µg/100g) a je tedy možné předpokládat, že *Chlorella* zlepšuje kognitivní funkce u myši prostřednictvím interakce kyseliny listové a antioxidantů.

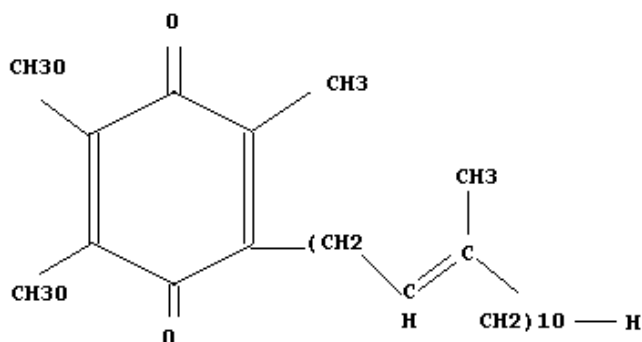
Chlorella a její extrakty se používají jako doplněk zdravé stravy. *Chlorella* má řadu různých imunofarmakologických funkcí a působí také jako antioxidant *in vitro* a *in vivo*, pravděpodobně proto, že obsahuje velké množství chlorofylů a karotenoidů, včetně β-karotenu a luteinu. Bylo zjištěno, že při dlouhodobém působení ovlivňuje oxidativní stres, tělesnou hmotnost, kognitivní schopnosti a centrální nervový systém (Nakashima *et al.*, 2009).

8.5 Koenzym Q10

Koenzym Q10 (jinak taky ubichinon, CoQ10) je z chemického hlediska benzochinon (Obr. 7) a koenzym. Koenzym je nízkomolekulární látka nebiřkovinné povahy, která tvoří součást složených enzymů. CoQ10 je přírodní antioxidant, který má dvě funkce. Má vliv na mitochondriální depolarizaci, na přenos elektronů v mitochondriálním komplexu I a II (uplatňuje se u akceptoru cytochromu bc_1) a chrání mitochondrie a lipidové membrány před volnými radikály. Hladina koenzymu Q10 v mitochondriích u osob s Parkinsonova choroba (PD) je velmi nízká a poměr oxidovaného a redukováného koenzymu Q10 je větší u osob s PD než u zdravého člověka. U myši a primátů koenzym Q10 chrání proti oxidativnímu stresu a ztrátě dopaminergních neuronů (Henchcliffe & Beal, 2008, URL 15).

CoQ10 je funkčně podobný vitamínům. Je obsažen ve většině lidských buněk, kromě červených krvinek a buněk v čočce, kterým chybí mitochondrie. Koenzym Q10 významně přispívá ke konverzi energie z potravy do chemické energie ATP. Nejvíce CoQ10 tedy obsahují srdce, plíce, játra, tedy orgány s největšími požadavky na energii. CoQ10 je z části syntetizován v těle, z části je přijímám potravou. S věkem klesá podíl vlastní syntézy.

Stárnutí bývá spojováno s poklesem CoQ10 v mitochondriálním obsahu. Mitochondriální respirační řetězec je bohatým zdrojem volných kyslíkových radikálů. Tyto reaktivní kyslíkové sloučeniny indukují mutace mitochondriální DNA, což vede k narušení produkce energie. Jelikož CoQ10 je integrální součástí respiračního řetězce, nachází se tedy přímo u zdroje volných kyslíkových radikálů a jeho antioxidantní vlastnosti výrazně ovlivňují celkovou antioxidantní kapacitu mitochondrie (URL 15).



Obr. 7: Struktura koenzymu Q10: 2,3-dimethoxy-5-methyl-6-dekaprenyl-1,4-benzochinon. (Zdroj: URL 16)

8.6 Kalorická restrikce

Kalorická restrikce je jev, který může prodloužit jak průměrnou, tak i maximální délku života a prokazatelně prodlužuje život u myši a krys o více než 50%. Ačkoli příjem kalorií je silně omezen, esenciální živiny, jako jsou vitamíny a minerály, jsou udržovány na hladině ekvivalentní s příjmem potravy *ad libitum* (množství potravy, které organismus konzumuje, když nejsou nijak omezené zdroje). Délka života se zvyšuje až do dosažení optimálního stupně příjmu potravy (odpovídá zhruba 60% *ad libitum*). Další následná redukce příjmu potravy vede k hladovění a naopak dochází ke zkracování životaschopnosti organismu. Bylo prokázáno, že u hlístů je kalorická restrikce spojena s činností transkripčních faktorů (proteiny, které mají schopnost spouštět či jinak regulovat transkripci DNA, mezi transkripční faktory řadíme jak specializované proteiny spouštějící transkripci u konkrétních genů, tak i obecné faktory nutné pro správný průběh procesu transkripce) (Cohen & Dillin, 2008).

U živočichů, kteří mají omezený příjem kalorií, byl pozorován pozdější počátek výskytu fyziologických a patofyziologických změn spojených se stářím. Tyto změny zahrnují pozdější změny v produkci hormonů, lepší funkce imunitního systému, udržení samičí reprodukce a menší výskyt tvorby nádorů. U živočichů s kalorickou restrikcí byla zjištěna výrazně menší velikost a hmotnost těla, menší procentuální množství tuku a hmotnost některých orgánů. Dále je snížena specifická rychlost metabolismu a spotřeba kyslíku na gram hmotnosti tkáně. Vliv kalorické restrikce na délku života byl zatím přesvědčivě prokázán pouze u hlodavců (Troen, 2003).

Bylo zjištěno, že kalorická restrikce u člověka ovlivňuje krevní lymfocyty. Lymfocyty izolované od lidí s nižším BMI (body mass index), měly vyšší schopnost opravy DNA a měly vyšší množství DNA – polymerázy β . Nízkoenergetická strava měla také vliv na metabolismus glukózy a neuronální odolnost. Přesto u člověka zatím není prokazatelně dokázáno, že by kalorická restrikce prodlužovala život (Anson et al., 2003).

Kalorická restrikce u makaka Rhesus vedla ke snížení tělní teploty a ke zvýšení množství HDL lipoproteinu (cholesterol v lipoproteinech s vysokou hustotou, tzv. „hodný cholesterol“) (Troen, 2003). Nejpřesvědčivější důkaz o pozitivním působení kalorické restrikce se týká metabolických onemocnění. Zatímco makakové s běžnou stravou onemocněli cukrovkou anebo na ni mělo náběh, protože měli vyšší obsah glukózy v krvi, u žádného z makaků s upravenou stravou se cukrovka neobjevila. Výskyt srdečně-cévních onemocnění a nádorů byl snížen o padesát procent. Bylo zjištěno, že strava s nižším

obsahem kalorií, má pozitivní vliv šedou mozkovou kůru v průběhu stárnutí opic. Přesto zde nebyl prokázán přímý vliv kalorické restrikce na délku života.

U skupiny makaků s nízkokalorickou dietou můžeme pozorovat větší procento přeživších jedinců, avšak rozdíl mezi oběma skupinami (s běžnou stravou a na dietě) není statisticky průkazný. Jestliže poslední z opic se sníženým příjmem kalorií zemře ve stejnou dobu jako poslední opice z kontrolní skupiny, bude to znamenat, že má omezený přísun kalorií pozitivní vliv pouze na oddálení nemocí, ale neprodlužuje život (Obr. 8). Přesto tyto studie zabývající se vlivem kalorické restrikce na délku života u makaků jsou velice důležité, protože makakové jsou s lidmi blízké příbuzní a pokud by byl prokázán vliv na délku života u makaků, bylo by možné, že stejné vlivy bude mít i na člověka (URL 12).

Kalorickou restrikcí se rozumí dieta s omezeným přísunem kalorií. Tedy jedná se o běžnou zdravou stravu se všemi normálními složkami, která ovšem obsahuje o třicet procent méně kalorií, než je obvyklé. Kalorická restrikce působí preventivně nebo alespoň oddálí vznik diabetu, rakoviny, srdečně-cévních chorob a atrofii (odumírání) mozku. Zatím není možné s jistotou říci, zda omezený přísun kalorií prodlužuje život všech zvířat, natož lidí, ale je prokázáno, že slouží jako prevence vzniku chorob a zlepšuje kondici zvířat ve stáří (Troen, 2003; URL 12).



Obr. 8: Vliv kalorické restrikce u makaka Rhesus

Subjektivně můžeme z obrázku posoudit, že makak ze skupiny s omezeným přísunem kalorií se zdají být opticky mladší. Objektivně lze shrnout, že trpěly méně chorobami souvisejícími s věkem, a když onemocněly, tak až v pozdějším věku.

Na levé straně vidíme fotografii makaka, kterému je 27 let a který přijímal nízkokalorickou stravu, zatímco na pravé straně je makak, kterému je 29 let, a který přijímal normální stravu. (Zdroj: URL 12)

8.6.1 Kalorická restrikce a metabolická stabilita

Existují studie, které vycházejí z hypotéz, že kalorická restrikce může prodloužit život pomocí zvýšení stability metabolických sítí.

Velmi častým modelovým organismem pro studium procesů stárnutí je myš (*Mus musculus*). Myši sdílejí podobné geny jako člověk, ale odlišují se v morfometrii a fyziologii.

Volné kyslíkové radikály (ROS) jsou vedlejším produktem metabolismu mitochondrií. Zvýšená produkce ROS může mít za následek poškození proteinů, DNA nebo lipidů. Organismy s malou metabolickou aktivitou mají nižší produkci ROS, proto jsou schopny udržet množství volných kyslíkových radikálů poměrně stabilní hladině. Naopak organismy s vysokou metabolickou aktivitou tvoří velké množství ROS. Organismy nejsou schopny udržet množství ROS na optimálních hodnotách a následkem je narušení homeostázy. Tento rozdíl ve schopnosti udržet homeostázu je důležitý pro porovnání rychlosti stárnutí u myši a u člověka. Myši patří do skupiny organismů s vysokou metabolickou aktivitou a tedy nižší schopností udržet homeostázu, což se projevuje kratší délkou života, protože se akceleruje proces stárnutí. Naopak lidé mají poměrně nízkou metabolickou aktivitu, jsou schopni regulovat množství ROS a udržet rovnovážný stav, proto je u nich proces stárnutí výrazně pomalejší než u *Mus musculus* (Demetrius, 2005).

8.7 Kmenové buňky

Studium kmenových buněk je v současné době velmi významným a sledovaným vědeckým odvětvím. Využití kmenových buněk v medicíně slibuje vylepšení regeneračních schopností těla, pokud dojde k jeho poškození úrazem, nemocí nebo vlivem procesu stárnutí. Kmenové buňky jsou nediferencované živočišné buňky, které mají schopnost se dělit a přeměnit se na jiný buněčný typ (diferencovat). Tato schopnost umožňuje tělu vytvořit nové buňky a opravit tak poškozené části těla tvořené buňkami, které se již dělit neumí.

Většina lidských embryonálních kmenových buněk (ESC) má schopnost diferencovat se v různé buněčné typy. Možnou nevýhodou při použití ESC může být jejich neslučitelnost s pacientovým imunitním systémem, který pravděpodobně rozpozná nové buňky jako cizí a zničí je.

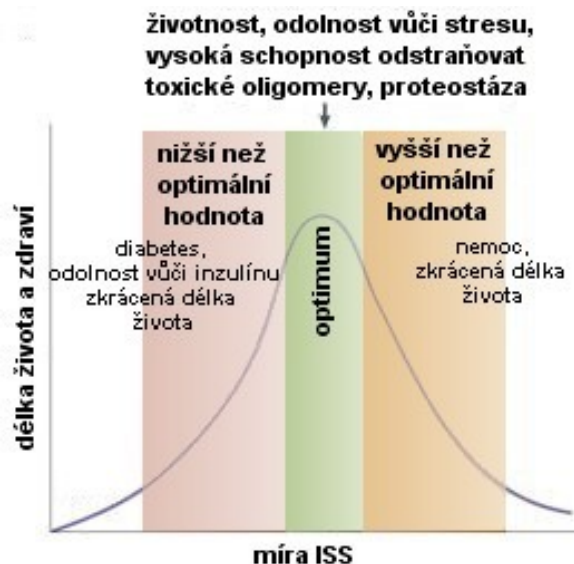
Kmenové buňky u dospělého jedince jsou lokalizovány pouze na určitých místech, jako je kostní dřev, nebo bazální vrstva pokožky. Právě kmenové buňky mají schopnost sebeobnovy po celou dobu existence organismu. Výzkum kmenových buněk je založen na informacích odvozených ze studií kostní dřev, která je zdrojem krvinek pro tělo, ale využívány jsou i buňky, které se získávají z tkáně amniového vaku v placentě nebo z pupečnickové krve (Rosenthal, 2005).

9. Inzulínový paradox

O tzv. inzulínovém paradoxu se v poslední době nehovoří pouze v souvislosti s kalorickou restrikcí, která je považována za jeden z možných způsobů, jak prodloužit délku života (viz. kapitola 8.6), ale také proto, že slouží jako jedna z determinant vzniku neurodegenerativních onemocnění.

Tzv. inzulínový paradox se vyskytuje u organismů ve vztahu k proteotoxicitě a souvisí s činností signálních drah IGF1 (Insulin/insulin-like growth factor 1). Signální cesty IGF1 (IIS) regulují mnoho biologických funkcí. U hlístů mají vliv na to, zda jedinec zůstane v klidovém larválním stádiu nebo se z něj stane dospělec a ovlivňují i jejich reprodukci. Regulace délky života pomocí IIS se děje pouze v období dospělosti (Cohen & Dillin, 2008).

Každý organismus má optimální stupeň IIS, který maximalizuje jeho reprodukci, zdraví a délku života. Když je míra IIS větší nebo menší než optimum, dochází k narušení metabolismu, což může způsobit vznik onemocnění anebo případně i zkrácení délky života (Obr. 9). Dysregulace hladiny inzulínu může způsobit vznik polycystického ovarialního syndromu, což je nejčastější příčina sterility u žen. Z evolučního hlediska není míra IIS naladěná na přizpůsobování potřebám jednotlivce, spíše se jedná o vylepšování potřeb druhu. Příkladem mohou být hlísti. Hlísti, kteří rostou při neomezeném přísunu potravy, se dožívají kratší délky života, ale reprodukují se rychleji. Vzhledem k jejich krátkému životu spotřebují menší množství zdrojů, které jsou potřeba pro další generaci jejich potomků k dosažení dospělosti. Vysoká reprodukční schopnost a snadněji dosažitelné zdroje pro potomstvo jsou výhodou pro přežití druhu. Když je ale příjem potravy omezen, IIS zprostředkovává transformaci mladé larvy do klidového stádia (dauer larva), které může žít, než se vrátí podmínky prostředí do optima. Potom se dauer larva přeměňuje v dospělce.



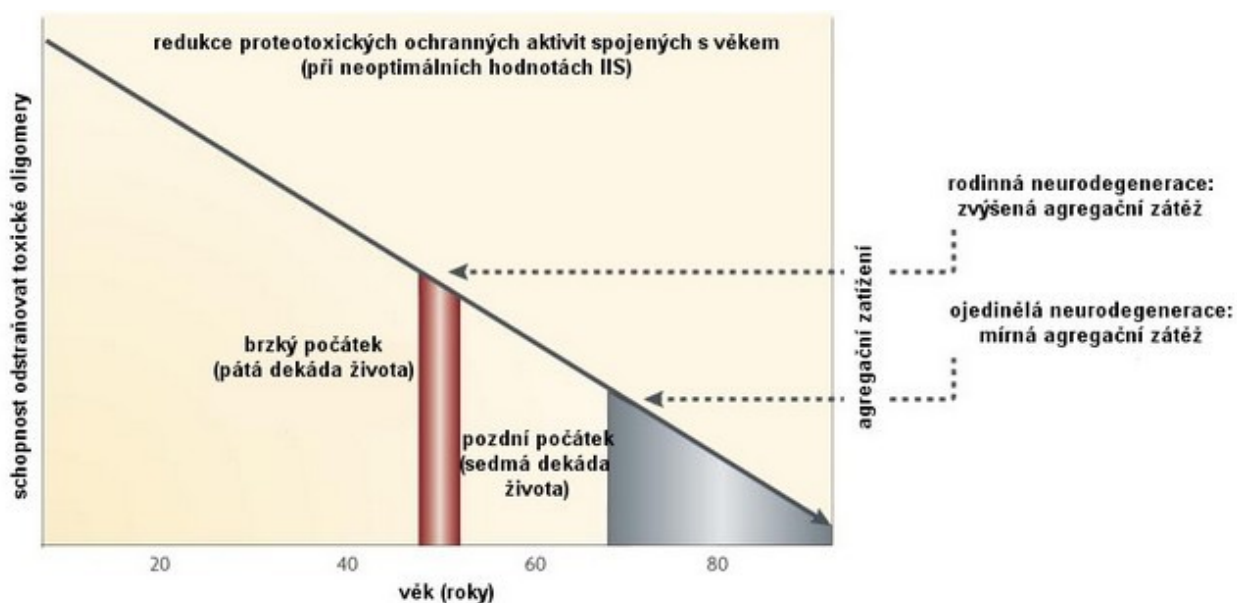
Obr. 9: Optimální IIS model

Každý organismus a každá tkáň má optimální stupeň aktivity signálních cest IGF-1 (IIS). Toto optimum zajišťuje organismu maximální zdraví a délku života. Pokud jsou ale hodnoty nižší nebo vyšší než optimum, bude docházet ke vzniku onemocnění (např. diabetes mellitus) a organismus bude mít redukovanou délku života. (Zdroj: Cohen & Dillin, 2008)

Zdá se, že optimální hodnoty IIS jsou v souladu s regulací délky života pomocí kalorické restrikce. Progresivní redukce v množství přijímané potravy umožňuje prodloužení délky života až do té doby, dokud organismus nedosáhne svého optima v množství přijímané potravy. Pokud bychom v redukci dále pokračovali, organismus začne hladovět, což naopak způsobí zkrácení jeho délky života. Je prokázáno, že redukce IIS je u bezobratlých organismů prospěšná, kdežto redukce IIS u obratlovců vede k resistenci vůči inzulinu a následně ke vzniku diabetu (**inzulínový paradox**).

Hlavním úkolem je v současné době zjistit, zda je u člověka možné, aby IIS fungoval i bez vedlejší škodlivých efektů. U jedinců s nízkou hodnotou aktivity IIS se vyvíjí diabetes. Je tedy velmi zajímavé, zda se u jedince s mnohem vyššími hodnotami aktivity IIS než je optimum, vyvine například Alzheimerova choroba, u které jsou redukované proteotoxické aktivity. Je známo, že diabetes typu II je rizikovým faktorem pro vznik neurodegenerativních onemocnění. Ale proč tomu tak je? Tento problém můžeme vysvětlit tím, že dochází ke ztrátě specifických tkáňových regulátorů IIS: vysoká hladina inzulinu v krvi, která je typická pro pacienty s diabetem, zvyšuje hladinu IIS v mozku a dochází ke kumulaci agregátů a vzniku nemoci.

Se zvyšujícím se věkem klesá činnost ochranných funkcí (disagregace, aktivní agregace, proteolýza a transport). To je způsobeno výskytem velkého množství toxických látek v organismu, na čemž se podílí IIS. Předpokládá se, že IIS je jednou z determinant výskytu neurodegenerativních onemocnění v pozdním věku (Obr. 10) (Cohen & Dillin, 2008).



Obr. 10: Schopnost odstraňovat toxické oligomery v závislosti na věku

Rovnováha mezi mírou agregace toxických proteinů a schopností buněk v jejich detoxifikaci je určena věkem. V určitém věku počet toxických agregátů překročí hranici, která je signálem pro rozvoj nemoci. Vysoká agregační zátěž a nízká schopnost obrany organismu proti toxickým agregátům vede ke vzniku neurodegenerativního onemocnění v brzkém věku. Tento stav je typický pro neurodegenerativní onemocnění vyskytující se v rodině. Kdežto nízké agregační zatížení a vysoká schopnost organismu bránit se vůči toxickým agregátům vede ke vzniku nemoci až ve vysokém věku (typicky v sedmé dekádě života). (Zdroj: Cohen & Dillin, 2008)

Lidské neurodegenerativní onemocnění sdílejí podobné znaky. Jedná se především o výskyt toxických proteinů, které se objevují na počátku onemocnění. Existuje tedy jednoznačné spojení mezi procesem stárnutí a agregací toxických proteinů.

Inzulínu podobný růstový faktor (IGF1) je látka, která ovlivňuje délku života, metabolismus a funguje také jako regulátor odolnosti vůči stresu. Redukce signálů inzulínu může zvýšit dlouhověkost a zpozdit počátek výskytu toxických proteinů (Cohen & Dillin, 2008).

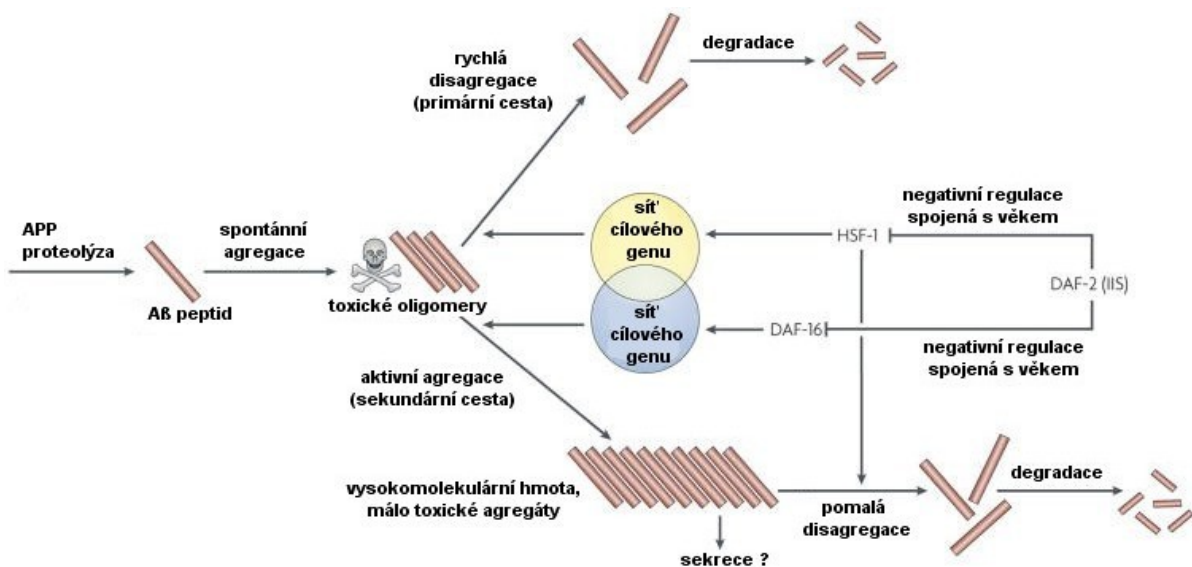
Prvním faktorem ovlivňujícím proces stárnutí je kalorická restrikce, u které je známo, že je schopna prodloužit délku života hlodavců (myši) (viz. kapitola 8.6) (Bishop & Guarente, 2007). Druhým faktorem jsou signální dráhy IGF1. Ty fungují jako aktivní regulátor celkové délky života a ovlivňují i dospívání u některých druhů organismů (mouchy, hlísti, myši) a třetím faktorem (nejnověji objeveným), který se řadí mezi determinanty délky života, je míra mitochondriální respirace (Cohen & Dillin, 2008).

Komponenty IIS dráhy jsou důležité pro udržení homeostázy proteinů (proteostáza). Proteostáza je stav, kdy se proteiny nacházejí v příznivých podmínkách, ve kterých je jejich složení, distribuce, integrita a interakce s jinými proteiny udržována na optimální úrovni. Proteostázu lze definovat jako komplexní soubor intracelulárních regulačních drah, které se podílejí na buněčné a biochemické homeostáze proteinů. Jedná se především o systémy a dráhy podílející se na syntéze, sbalování, posttranslačních modifikacích, ale i regulované degradaci proteinů v buňce. Komponenty IIS se dále uplatňují při kumulaci toxických proteinů (tzv. proteotoxicita) v neuronech a jiných tkání především u nematod (*Caenorhabditis elegans*) a u myši. Proteotoxicita je stav, kdy dochází k agregaci proteinů nebo peptidů v různých typech buněk, které následně vykazují toxický efekt. Neurotoxicita je stav, kdy toxický efekt můžeme pozorovat pouze v nervových buňkách neboli neuronech (Cohen & Dillin, 2008).

9.1 Stárnutí, proteostáza a neurodegenerace

Schopnost zajistit správné skládání bílkoviny při její syntéze je rozhodujícím úkolem pro udržení buněčných funkcí a životaschopnosti organismu. Skládání bílkoviny je post-translační modifikace, která dává polypeptidu správnou trojrozměrnou strukturu. Většina bílkovin se skládá spontánně, přesto podjednotky nově vznikajícího polypeptidu vyžadují pro udržení správné trojrozměrné struktury asistenci dalších molekul. Těmito molekulami jsou vysoce konzervativní specializované proteiny tzv. chaperony. Polypeptidy, které mají špatnou trojrozměrnou strukturu, společně s jinými poškozenými proteiny, by měly být degradovány speciálními mechanismy. Pokud ale nedochází k jejich degradaci, může i tento jediný poškozený protein narušit stabilitu proteomu a výsledkem může být nekontrolovaná kumulace polypeptidu. V některých případech kumulace proteinu může vést k rozvoji některých onemocnění, souhrnně nazývané „konformační onemocnění“. Mezi „konformační onemocnění“ patří lidské neurodegenerativní onemocnění, jako je Alzheimerova choroba, Parkinsonova choroba a Huntingtonova chorea (HD). U AD dochází ke kumulaci amyloidu β peptidu. Podobně jako u AD dochází ke kumulaci toxického proteinu i u PD. V tomto případě se nazývá α -synuklein. U HD je potom toxickým proteinem huntingtin, který obsahuje abnormálně dlouhé úseky polyglutaminu.

Předpokládá se, že proces stárnutí aktivně potlačuje schopnost buňky odstraňovat agregáty toxických proteinů. V důsledku toho, dochází k hromadění agregátů a iniciuje se proces neurodegenerace v pozdním věku. Ve spojitosti s tímto procesem se poukazuje na to, že i IIS je spojen s procesem stárnutí, proteotoxicitou a počátkem neurodegenerace v pozdním věku (Obr. 11) (Cohen & Dillin, 2008).



Obr. 11: Propojení signálních cest IIS s procesem stárnutí a proteotoxicitou

Amyloidový prekurzorový protein (APP) je primárním zdrojem amyloidu β peptidu. $A\beta$ se uvolňuje při proteolýze APP a následně se z něj tvoří toxické oligomery. Transkripční faktor tepelného šoku 1 (HSF-1) aktivuje pochody vedoucí k disagregaci těchto toxických látek (primární cesta). Zde dochází k narušení agregátů $A\beta$ a jejich degradaci. Pokud je primární cesta disagregace přetížená, dochází pomocí regulátoru DAF-16 k aktivaci sekundární cesty. Sekundární cesta vede ke vzniku vysokomolekulární hmoty s nízkou toxicitou, která může být z buněk vyloučena (sekrece) nebo dojde k pomalé disagregaci a konečné degradaci.

IIS cesta reguluje aktivitu obou ochranných mechanismů zajišťujících odstraňování toxických oligomerů z těla (pomocí negativní regulace HSF-1 a DAF-16).

(Zdroj: Cohen & Dillin, 2008)

10. Neurodegenerativní onemocnění

Neurodegenerativní (ND) onemocnění jsou široká skupina chorob centrálního a periferního nervového systému. Jedná se o skupinu onemocnění, které se většinou objevují až ve vyšším věku a jsou jednou z častých příčin úmrtí. Bývají způsobena předčasným zánikem nebo degenerací nervových buněk. Nejčastější ND onemocnění jsou Alzheimerova choroba, která se projevuje progresivní demencí, a Parkinsonova choroba (URL 17).

10.1 Rozvoj a genetika neurodegenerativních onemocnění

Předpokládá se, že příčinou neurodegenerativních onemocnění by mohla být genetická abnormalita, která vyvolá biochemickou poruchu. Jedná se buď o omezení produkce některého proteinu, nebo o změnu jeho struktury, která je potom fyziologicky neaktivní. Buňka může produkovat i protein, který je pro organismus toxický. Porucha metabolismu buňky vede k morfologickým odchylkám (např. atrofie určitých oblastí mozku) a především ke ztrátě funkcí poškozených skupin neuronů. Z lokalizace a míry poškození se následně detekují klinické projevy.

Dědičnost je považována za významný faktor v rozvoji neurodegenerativních onemocnění, přesto nemá u všech typů nemocí stejný význam. U Huntingtonovy choroby je velmi významná, naopak u Parkinsonovy nemoci se zase uplatňuje málo.

Mutace buď zasáhne jeden gen, nebo změní delší úsek DNA. Navíc u jediné choroby se může projevit více než jedna mutace genů na různých chromozomech. To je typické například pro Alzheimerovu chorobu (jedná se o mutace na chromozomech 21, 19, 14 a 1).

Podle biochemických důsledků genetické mutace je možné většinu neurodegenerativních onemocnění rozdělit do dvou hlavních skupin. Jsou to polyglutaminová onemocnění a taupatie a alfa-synukleinopatie. Vyčleňována je amyotrofická laterální skleróza (Horáček & Motlová, 1999).

10.2 Vztah příznaku a lokalizace poškození

Jednotlivá ND onemocnění postihují určité skupiny neuronů v různých částech nervového systému. Jedná se o tzv. selektivní poškození. Huntingtonova chorea je způsobena smrtí neuronů v jádře *nucleus caudatus*, které se podílejí na řízení a koordinaci pohybů. Parkinsonova choroba vzniká v důsledku destrukce neuronů v bazálních gangliích (*substantia nigra*), které jsou důležité pro zahájení volního pohybu. Degenerace této struktury vede k rigiditě, třesu a omezení hybnosti. Amyotrofická laterální skleróza postihuje motoneurony, které jsou součástí motorických drah. Alzheimerova choroba postihuje šedou kůru, ale také i hipokampus, který se podílí na mechanismech paměti.

Dá se tedy shrnout, že zatímco polyglutaminová onemocnění mají tendenci poškozovat mozeček a vedou k postojovým nestabilitám (ataxiím), alfa-synukleinopatie působí poruchu *substantia nigra*, což je černohnědá hmota ve středním mozku, a taupatie

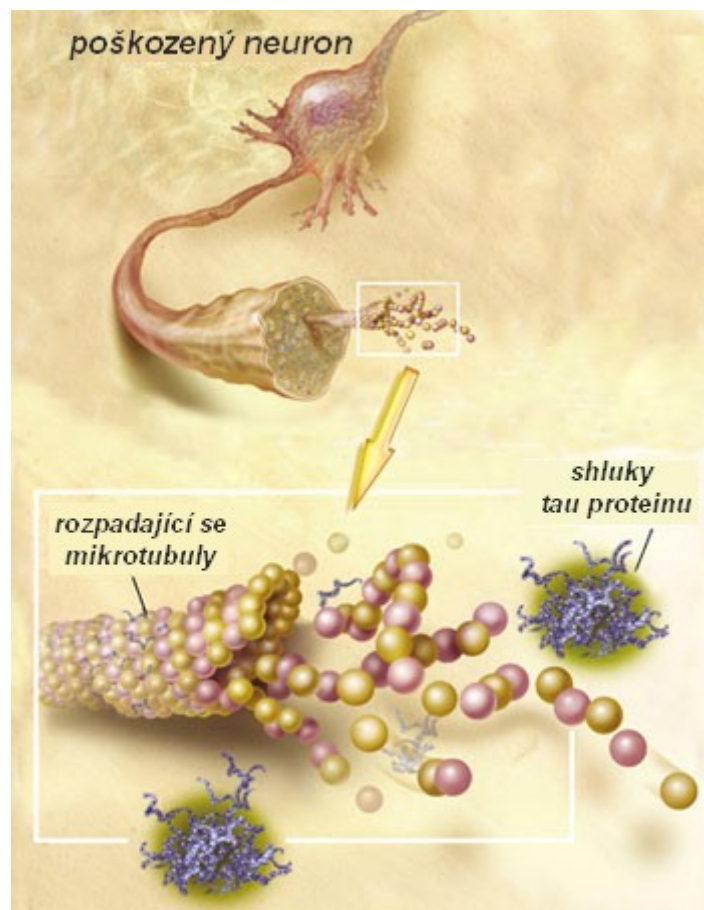
narušují pyramidové neurony kůry mozkové a projevují se jako demence (Horáček & Motlová, 1999).

10.2.1 Polyglutaminová onemocnění

Polyglutaminová onemocnění je kategorie onemocnění, kdy dochází k patologickému zvýšení počtu sekvencí určitých tripletů v jednom genu. Jedná se o tzv. expanzi trinukleotidových repetitivních sekvencí. Opakující se triplet cytosin-adenin-guanin (CAG) způsobuje při transkripci patologické zvýšení aminokyseliny glutaminu v kódovaném proteinu. V jádrech neuronů se hromadí polyglutaminové inkluze a vedou k porušení jejich funkce. Expanze tripletu CAG se podílí na rozvoji především Huntingtonovy chorey. Gen pro Huntingtonovu chorobu byl objeven na 4. chromozomu. Na 5' konci je obsažena nestabilní expandovaná repetice CAG. Čím více repetice se vyskytuje na chromozomu, tím dříve onemocnění začíná. Kromě Huntingtonovy nemoci do skupiny polyglutaminových onemocnění patří svalová atrofie (Horáček & Motlová, 1999).

10.2.2 Taupatie a alfa-synukleinopatie

Taupatie a alfa-synukleinopatie jsou spojeny s hromaděním dvou patologických proteinů: proteinu **tau** (Obr. 12) a proteinu **alfa-synukleinu**, který vytváří v těle neuronů Lewyho tělíska. Hromaděním proteinu tau je charakteristické pro demenci u Parkinsonovy choroby, Alzheimerovu chorobu, progresivní supranukleární obrnu a některé formy prionových onemocnění. Lewyho tělíska nacházíme u Parkinsonovy choroby, některých forem Alzheimerovy choroby a některých prionových infekcí (Horáček & Motlová, 1999).



Obr. 12: Vznik shluků Tau proteinu

Zdravé nervové buňky mají vnitřní strukturu tvořenou mikrotubuly. Tyto mikrotubuly fungují jako dráhy, které umožňují přenos informací mezi neurony. Mikrotubuly jsou stabilizovány pomocí speciálního proteinu – tau protein.

U neurodegenerativních onemocnění se tau protein chemicky mění. Dochází k párování molekul tau a vytvářejí se shluky. To má za následek rozpad mikrotubulů a porušení transportního systému. Dochází k přerušení komunikace mezi jednotlivými neurony a celý proces končí smrtí buněk. (Zdroj: URL 18)

10.3 Amyotrofická laterální skleróza

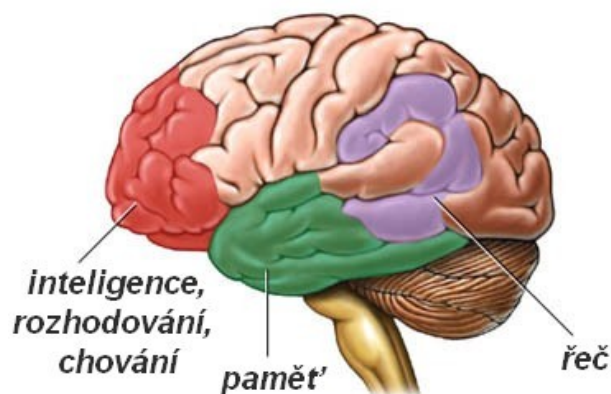
Amyotrofická laterální skleróza (ALS) je onemocnění, které se také řadí mezi ND onemocnění. U tohoto onemocnění dochází k zániku centrálního (korového) a periferního (míšního) motoneuronu. Motoneuron je nervová buňka, která se účastní pouze přenosu signálu k pohybu. U ALS můžeme pozorovat oslabení svalstva končetin, polykacího

svalstva, naopak čítí a psychický stav pacienta zůstává intaktní (neporušený). ALS je závažné onemocnění, které je v současné době velmi špatně léčitelné (URL 17).

10.4 Alzheimerova choroba

Alzheimerova choroba je nejčastější ze všech demencí. Představuje asi 50-60% všech demencí a dalších 10% je smíšené etiologie, kde se kromě alzheimerovských změn projevují i ischemicko-vaskulární změny. Většinou toto onemocnění postihuje osoby starší 65 let. Odhaduje se, že v roce 2006 trpělo touto chorobou zhruba 26,6 miliónů lidí na celém světě. Předpokládá se, že do roku 2050 by se toto číslo mohlo zdvojnásobit.

Alzheimerova choroba je progresivní neurodegenerativní onemocnění, které se projevuje syndromem demence, které je definováno patologickými nálezy. Tyto nálezy jsou společné pro všechny postižené. Individuální je doba vzniku nemoci, rychlost progresu a další klinické odchylky (URL 19).



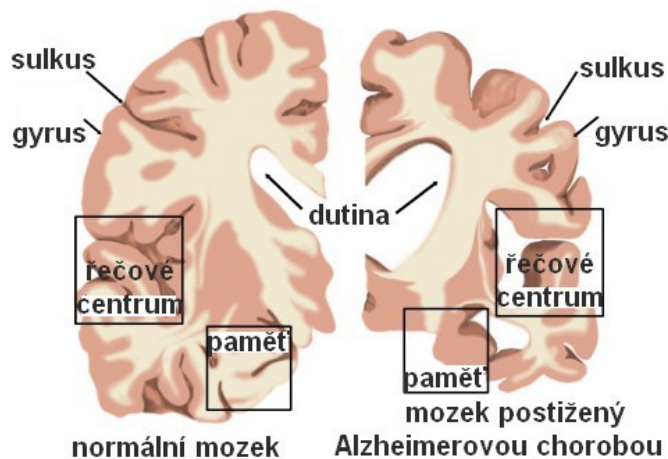
Obr. 13: Oblasti mozku, které jsou nejvíce zasaženy Alzheimerovou chorobou.

Lidé trpící touto nemocí pomalu ztrácejí schopnost učit se, pamatovat si. Jsou ovlivněny jejich kognitivní funkce (chování, řeč, úsudek) a inteligenční schopnosti. (Zdroj: URL 20)

Lišit se mohou genetické predispozice jednotlivých pacientů, i množství a druh nejrůznějších faktorů ovlivňujících rozvoj a průběh nemoci. Každý člověk vnímá symptomy různě, ale mezi nejčastější patří zmatenost, hněv, výkyvy nálad, problémy s řečí, ztráta dlouhodobé paměti a všeobecný útlum postiženého (Obr. 13).

Alzheimerova choroba má některé významné neuropatologické nálezy. U většiny pacientů lze zjistit zobrazovacími metodami kortiko-subkortikální atrofie na mozku. Ve

většině případů odpovídá stupeň atrofie postižení kognitivních funkcí (Obr. 14). Mohou ale existovat i pacienti s rozvinutou Alzheimerovou chorobou bez známek makroskopické atrofie (URL 19).

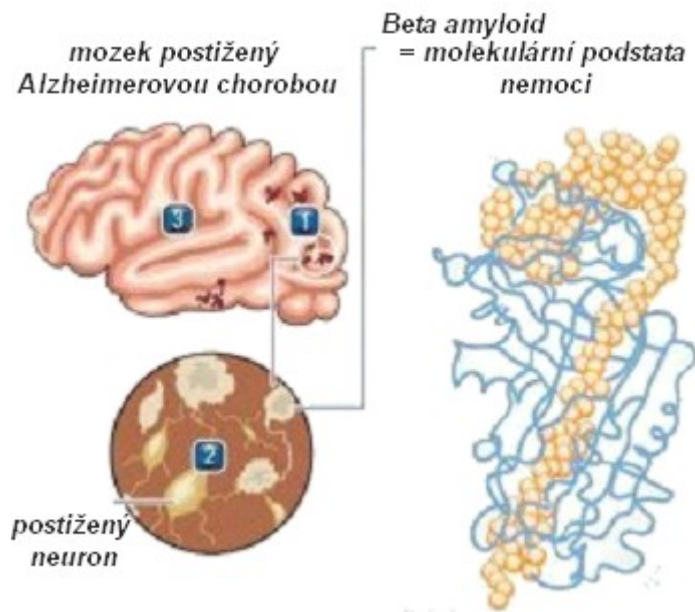


Obr. 14: Řez mozkiem pacienta s Alzheimerovou chorobou a zdravého člověka.

U mozku pacienta s AD je viditelná atrofie (regresivní změna postihující normálně vyvinutý orgán). Při atrofii dochází k úbytku živé tkáně. Mozek pacienta s AD na obrázku je zasažen především v oblasti řečového a paměťového centra. (Zdroj: URL 21)

V mozkové kůře jsou při Alzheimerově chorobě pozorovány chumáče rozpadlých nervových vláken. V jejich středu se často objevuje útvar tvořený bílkovinnou amyloidem, který poškozuje výběžky nervových buněk. Bílkovina, z níž vzniká amyloid, je běžnou součástí membrán nervových buněk. Při Alzheimerově chorobě jí vzniká nadbytek a předpokládá se, že dochází k jejímu zpracování jiným způsobem, který souvisí se vznikem Alzheimerovy choroby. Přesný mechanismus není v současné době zcela objasněn (Obr. 15).

Mezi charakteristické rysy Alzheimerovy choroby patří narušení cholinergního systému – zvýšená aktivita cholinacetyltransferázy v mozkové kůře. Dále se vytvářejí amyloidní plaky a neurofibrilární smotky, které můžeme najít v buněčných tělech neuronů. Dochází také k synaptickým změnám a narušení transportu nervového růstového faktoru v cholinergních neuronech (URL 19).



Obr. 15: Průběh vzniku Alzheimerovy choroby.

Iniciátor (genetický faktor - 1) způsobuje nadprodukcí beta-amyloidu (protein). Tento protein atakuje mozkové buňky a naruší je - 2. Mozkové buňky odumírají a některé části mozku se zmenšují - 3. (Zdroj: URL 22)

10.4.1 Charakteristické nálezy u Alzheimerovy choroby

Nemoc je diagnostikována především nálezy na CT, případně MR, a opírá se taky o klinický obraz. V poslední době se začíná využívat i metoda PET (pozitronová emisní tomografie) (Urbánek, 2000).

Při Alzheimerově chorobě dochází nejenom k úbytku některých neuronů, ale také k úbytku počtu synapsí a snížení plasticity neuronů. Nejvíce bývají atrofií postiženy acetylcholinergní neurony, které pronikají difúzí do oblasti hipokampu a asociativních korových oblastí. Typicky je postižen presynaptický oddíl acetylcholinergního neuronu. Ubývá enzymu cholinacetyltransferázy, který syntetizuje vznik acetylcholinu z cholinu a acetylkoenzymu A. Ubývá také presynaptických muskarinových a nikotinových receptorů. Postsynaptická část zůstává intaktní, včetně postsynaptických receptorů. Intaktní zůstává také enzym odbourávající acetylcholin – acetylcholinesteráza, působící v synaptické štěrbině.

Důležitým nálezem u Alzheimerovy choroby je tvorba patologických proteinů. Beta-amyloid je významný degenerativní protein, který tvoří základ tzv. alzheimerovských plaků. Polymerovaný beta-amyloid tvoří jádra (drúzy). Kolem nich dochází k odumírání

neuronů a vzniku gliového lemu. Vše je spojeno s projevem sterilního zánětu, jedná se o tzv. akutní reakční fázi. Primárním zdrojem beta-amyloidu je tzv. amyloidový prekurzorový protein (APP). Za fyziologických podmínek je štěpen enzymem alfa-sekretázou na fragmenty o 40 aminokyselinách. Tyto fragmenty (beta peptid) jsou dobře rozpustné a mají své důležité fyziologické funkce. Jednou z funkcí je zajišťování neuronální plasticity. Za normálních podmínek působí neuroprotektivně, ale za patologických podmínek se uplatňuje i enzym beta-sekretáza a nejspíše i gama-sekretáza, které štěpí více APP než je potřeba. Důsledkem je, že vznikají delší fragmenty – o 42 nebo 43 aminokyselinách. Bylo zjištěno, že toto patologické štěpení APP je u části nemocných geneticky vázáno na dlouhé raménko 21. chromozomu. Zmnožené a atypické fragmenty APP přestávají být rozpustné a začínají koagulovat. Toto je začátek vzniku beta-amyloidu. Vznikla hypotéza, že ke koagulaci dosud solubilních fragmentů APP přispívá přítomnost apolipoproteinu E4.

Amyloid se ukládá ve stěnách cév a vzniká amyloidní angiopatie. Nadměrnou fosforylací vzniká tzv. *tau* protein neuronálních mikrotubulů. Degenerovaný *tau* protein potom vytváří filamenta, která tvoří základ tzv. neurofibrilárních smotků (tangles). Postižené neurony pak zanikají.

V současné době není přesně známo, který z degenerativních proteinů je primární. Existují ale nové studie, které považují za primární beta-amyloid, který potom vede sekundárně ke vzniku smotků.

V oblasti plaků vzniká sterilní zánět. Aktivují se buňky mikroglie i astrocyty. V rámci akutní reakční fáze dochází k uvolnění cytosinů a volných kyslíkových radikálů. Tyto látky potom způsobují další neurodegenerativní změny. Volné kyslíkové radikály peroxidují například lipidy buněčné membrány. Poškozené neurony potom opět zanikají. Při zániku jsou nadměrně uvolňovány excitační aminokyseliny (glutamát, aspartát), které se váží v CNS na své receptory. Hyperexcitace ionotropních receptorů (např. receptor N-methyl-D-aspartát neboli NMDA) spojených s otevřením kalciového kanálu vede k nadměrnému influxu kalcia do neuronů. Tím dochází k destabilizaci vnitřního prostředí neuronů a aktivaci proteinkináz. Konečným důsledkem tohoto pochodu je neuronální smrt. Při tom dochází k opětovnému uvolnění excitačních aminokyselin a tím ke kaskádové reakci. Nadměrnou činnost kalciových kanálů závislých na potenciálu neuronální membrány omezují jejich blokátory, např. nimodipirin, flunarizin.

Další patologický řetězec, podílející se rozvoji Alzheimerovy choroby, je poškození mitochondrií. Bývá zjišťována hyperaktivita sukcinildehydogenázy a dalších enzymů, a to

především v místech, kde později vznikají plaky. Dále bývá detekována snížená oxidace glukózy, která koreluje se stupněm demence, nebo vyšší hladina enzymu monoanimoxidázy, a to především B-typu. Uvažuje se také o nedostatku nervových růstových faktorů, které jsou v CNS vytvářeny gliovými buňkami (URL 19).

10.4.2 Možnost biologického ovlivnění Alzheimerovy choroby

Etiopatogeneze Alzheimerovy choroby není ještě zcela objasněna. Přesto existují snahy využít všechny dostupné informace, které o nemoci jsou v její léčbě. Byla zavedena tzv. **kognitivní farmakoterapie**. Jejím cílem je alespoň zlepšit nebo na čas stabilizovat průběh choroby. Bylo zjištěno, že pozitivní účinek má podávání látek zvyšujících funkci centrálního acetylcholinergního systému (inhibitory acetylcholinesterázy, muskarinové agonisté).

K ovlivnění acetylcholinergního systému je využíváno několik terapeutických strategií. Jednak se jedná o podávání prekurzorů acetylcholinu, kdy jsou používány různé druhy lecitinu, především sójový lecitin. Z lecitinu se pomalu uvolňuje cholin jako prekurzor pro tvorbu acetylcholinu. Dále se využívá podávání inhibitorů acetylcholinesteráz nebo přímých muskarinových a nikotinových agonistů (URL 19).

10.5 Parkinsonova choroba

Parkinsonova choroba je onemocnění nervového systému s chronicko-progresivním průběhem, které vzniká na základě nadměrného odumírání buněk v substantia nigra a následným nedostatkem dopaminu v mozku (Haňková, 2007).

10.5.1 Epidemiologie

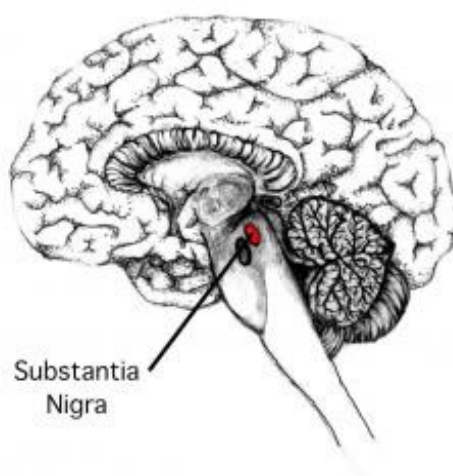
Parkinsonova choroba patří k nejčastějšímu degenerativnímu onemocnění. Výskyt Parkinsonovy choroby v populaci se pohybuje v rozmezí 84 – 187 postižených na 100 000 obyvatel, což znamená, že postihuje asi 1 - 4 promile populace nad 50 let. Po 60. roce věku však výskyt nemocí roste až k jednomu procentu. V České republice žije přibližně 10 000 nemocných. Nemoc se rozvíjí pomalu nejčastěji mezi 50. a 60. rokem života.

Existují dva druhy Parkinsonovy choroby. Jeden je označován jako tzv. young onset typ, kdy se onemocnění vyskytuje před 40. rokem života. Druhým běžnějším typem je tzv. late onset typ, který má začátek až v pozdějším věku.

Mortalita se pohybuje od 0,5 – 3,8 případů na 100 000 obyvatel. Mírně převažuje výskyt nemoci u mužů. Rozdíl v postižení mužů a žen je však velmi malý (1,2:1) (Haňková, 2007).

Asi u 20% nemocných je onemocnění spojeno s psychickým defektem typu demence. U některých dochází k rozvoji deprese až k pasivitě. V těchto případech bývají Lewyho tělíska nalezena v mozkové kůře. V pokročilém stádiu dochází k totální spontánní nehybnosti.

Histopatologicky jde o ztrátu neuronů syntetizujících dopamin (*1-(3,4-dihydroxyfenyl)-2-aminoethan*), především v diencefalicko-mesencefalické oblasti (Obr. 16), ale i jiných katecholaminů, serotoninu a noradrenalinu. Choroba se klinicky projevuje až tehdy, když je zničeno více než 80% dopaminergních neuronů (Haňková, 2007). Ztráta dopaminu má za následek svalovou ztuhlost, zpomalení pohybů a třes zejména horních končetin (URL 17).



Obr. 16: Substantia nigra (černá hmota)

Substantia nigra je párová struktura ve středním mozku (mesencephalu). Je součástí bazálních ganglií a hraje významnou roli v řízení pohybu. Substantia nigra je složena ze dvou částí s odlišným zapojením a rozdílnou funkcí - pars compacta, která slouží pro vstup signálu do okruhu bazálních ganglií a zásobuje striatum dopaminem, a pars reticularis, která slouží pro přenos signálu z bazálních ganglií do dalších struktur mozku. Parkinsonova choroba vzniká poškozením dopaminergních neuronů pars compacta. Jedná se o místo, které je v případě Parkinsonovy choroby nejvíce postižené. (Zdroj: URL 23)

10.5.2 Etiopatogeneze

Parkinsonova choroba je nemoc způsobená presynaptickým mechanismem, protože dochází ke ztrátě neuronů v oblasti substantia nigra. Striatum je oblast postsynaptická a nebývá vážněji poškozena.

Pokud dojde k poklesu množství dopaminu pod 20% původního množství, začnou se rozvíjet klinické příznaky onemocnění. Do této doby se hovoří o tzv. preklinickém období, které trvá zhruba 3 – 5 let. V tomto období se uplatňují kompenzační mechanismy, které nedovolují pokles množství dopaminu pod hranici 20% původního množství, ačkoli už dochází ke ztrátě neuronů. Existují 3 základní etiopatogenetické hypotézy – endotoxická, exotoxická a genetická.

Hypotéza endotoxická vychází z toho, že mozek má vytvořeny účinné detoxikační mechanismy, kterými je schopen se ubránit škodlivým vlivům některých látek vznikajících v mozku. K těmto mechanismům patří tzv. protektivní enzymy, například kataláza. K endotoxickému poškození může dojít dvěma způsoby. Buď jsou toxiny v mozku v normálním množství, ale detoxikační mechanismy nepostačují k jejich odbourání, následkem nějaké genetické či získané poruchy, nebo jsou detoxikační mechanismy v pořádku, ale toxiny jsou v mozku přítomny v nadměrném množství, tudíž fyziologické množství detoxikačních mechanismů nestačí. Pokud k endotoxickému poškození dochází v oblasti striatonigrálního komplexu, může se toto poškození klinicky projevovat v podobě Parkinsonovy nemoci.

Mezi toxiny poškozující striatonigrální komplex patří například beta-karboliny, chinony, semichinony a izochinoliny, ale především to jsou volné kyslíkové radikály, tj. látky vysoce reaktivní a nestabilní, poškozující buněčné proteiny, lipidy a DNA. Vznikají při oxidativní deaminaci, tzn. při degradaci dopaminu pomocí enzymu monoaminoxidázy typu B (Haňková, 2007).

Hypotéza exotoxická vznikla na základě objevení účinků látky 1-methyl-4-fenyl-1,2,3,6 tetrahydropyridin (MPTP). MPTP je protoxin, který má za následek selektivní neurotoxické poškození dopaminergních buněk. MPTP prochází přes hematoencefalickou bariéru a dostává se do gliových buněk. Tady se potom konvertuje na nestabilní meziprodukt. Ten se dále mění na vlastní toxickou látku 1-methyl-4-fenylpyridinium (MPP+). Tato látka proniká do katecholaminových neuronů a kumuluje se zde v melaninu a dále doposud neobjasněným způsobem proniká do mitochondrií, kde naruší funkci mitochondriálního komplexu I. Tím dojde jednak k defektu respiračního řetězce, který

způsobí smrt neuronu, dále také k větší tvorbě volných kyslíkových radikálů (Haňková, 2007).

Hypotéza genetická vychází z genetických predispozic pacientů, kteří přibližně v 5% udávají, že podobně postižen byl v rodině alespoň jeden jejich příbuzný. Je vysoce pravděpodobné, že existence geneticky podmíněné vlohy pro Parkinsonovu nemoc může způsobit vznik onemocnění u těch nositelů, kteří se v průběhu svého života setkávají s dalšími rizikovými faktory – jako jsou například pesticidy, které obsahují MPTP (Haňková, 2007).

10.5.3 Patofyziologie příznaků

Příznaky Parkinsonovy choroby často přicházejí s rostoucí závažností. Patří mezi ně **tremor** (třes), který se charakterizuje jako rytmický, mimovolní a kontinuální svalový pohyb. Třes přítomný u 80 – 90% pacientů. Dále se objevují problémy s udržení rovnováhy při chůzi, ztuhlost nebo strnulost celého těla (**rigidita**). Rigidita se definuje jako zvýšený svalový tonus, který se projevuje v celém rozsahu aktivně i pasivně prováděného pohybu. Na rozdíl od tremoru se rigidita týká především axiálního svalstva a postihuje spíše flexorové skupiny svalů, což způsobuje typické držení šíje a trupu. Dochází také k celkovému zpomalení pohyblivosti (**bradykinéze**). Protože Parkinsonova choroba má široký rozsah počátečních příznaků, které jsou podobné s jinými neurologickými onemocněními, diagnóza je často obtížná (Haňková, 2007; URL 24).

10.5.4 Demence při Parkinsonově chorobě

V některých případech idiopatické Parkinsonovy choroby dochází k rozvoji demence. Je udáváno, že demencí onemocní 10 – 30% pacientů. Demence klinicky představuje vzor tzv. **podkorové demence**. Nevyskytují se běžně výpadové korové jevy typu afázií, apraxií a podobně. Projevuje se především hlavně jako výrazné zpomalení progresu myšlení. Můžeme pozorovat problémy v oblasti výbavnosti, včetně aktivního znovuvybavení. Projevují se poruchy paměti, poruchy exekutivních funkcí, tedy schopnosti naplánovat a vykonat složitější aktivitu, provádět smysluplnou komplikovanější činnost. Nelze však jednoznačně říci, že by nebyla poškozena i mozková kůra a její funkce. Demence u Parkinsonovy choroby bývá většinou podstatně mírnější a pomaleji progredující než u Alzheimerovy choroby (URL 19).

10.5.5 Terapie

Léčba Parkinsonovy choroby zaznamenává neustálý pokrok, přesto stále nejsme schopni ji plně vyléčit. U nemocných dochází ke zlepšení jejich potíží, ale výrazným problémem je ztráta účinnosti po několika letech podávání léků nebo výskyt psychických poruch, jako je halucinace nebo paranoidní bludy (URL 17, URL 24).

Základním lékem je buď přímo **L-dopa** (*levodopa*; chemicky: *L-dihydroxy-fenylalanin*), případně v kombinaci s inhibítorem dekarboxylázy carbidopou, nebo tzv. DOPA-agonisty (*bromocriptin*, *ropinigol* nebo *pergolid*). Levodopa je aminokyselina, podobná základním stavebním jednotkám bílkovin. Vstřebává se z tenkého střeva do krevního oběhu a dále přestupuje rozhraním mezi krevním oběhem a mozkovou tkání (tzv. hematoencefalickou bariérou). Teprve v mozku se přeměňuje na chybějící dopamin. Podávání levodopy upravuje množství dopaminu v substantia nigra a v bazálních gangliích tak, že množství dopaminu odpovídá téměř normálním hodnotám. Levodopa je účinná na většinu příznaků Parkinsonovy choroby u velké části pacientů. Nevýhodou je, že ztrácí na účinnosti přibližně 5 až 10 let po zahájení léčby (URL 17, URL 24).

Nejčastějším vedlejším účinkem, který se objevuje po delším užívání léku, je *nausea* (pocit na zvracení). *Nausea* je způsobena dopaminem ve střevech a v krvi, který zde vzniká z levodopy. Výše zmínění použití carbidopy společně s levodopou vede ke zmírnění vedlejších účinků. *Carbidopa* zpomaluje přeměnu levodopy na dopamin v krevním oběhu, takže se více této látky dostane do mozku. Dále se může využívat *entacapon*, který působí jako inhibitor, který blokuje klíčový enzym zodpovědný za přeměnu levodopy na dopamin předtím, než dosáhne mozku.

Často se také využívají **anticholinergika** (např. *trihexyphenidy*, *benztropin*, *biperiden*) a **betablokátory** (*betabloc*). Anticholinergika jsou látky, které potlačují působení neurotransmiteru acetylcholinu. Acetylcholin má v podstatě protichůdné působení dopaminu. Potlačení účinku acetylcholinu částečně vyrovnává nerovnováhu mezi acetylcholinovým a dopaminovým systémem v bazálních gangliích, která je důsledkem Parkinsonovy choroby. Hlavními nežádoucí účinky anticholinergik jsou poruchy paměti, zmatenost, poruchy vidění a poruchy trávicího systému (URL 24).

Chirurgický zákrok má význam u pacientů, u kterých je pozorován rychle se zhoršující stav a rychlý rozvoj nemoci, nebo již příznivě nereagují na jiný způsob léčby. Principem zákroku je zničení nebo stimulace určitých oblastí mozku:

Pallidotomie se používá pouze u pacientů s agresivním průběhem onemocnění nebo u pacientů, kteří nereagují na žádný způsob léčby. Při pallidotomii se zničí malá část nervové tkáně nazývané bledé jádro (globus pallidus). Globus pallidus je považováno za oblast, která je během Parkinsonovy choroby nadměrně aktivní. Pallidotomie je účinná především pro omezení dyskíneze.

Thalamotomie je metoda, u které se zničí část thalamu, která má bohatá propojení na bazální ganglia. Tímto zásahem se neodstraní ostatní příznaky Parkinsonovy choroby (URL 24).

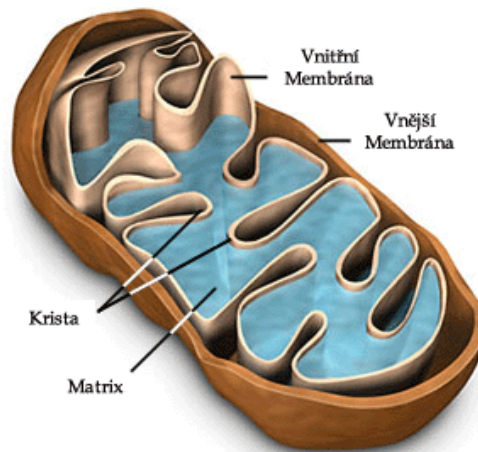
10.5.6 Vliv činnosti mitochondrií na Parkinsonovu chorobu

Pokrok v genetice PD odhalil významnou roli dysfunkcí objevujících se u mitochondrií, ale také zásadní roli genů jako *Parkin* nebo PINK1, které jsou lokalizovány právě v mitochondriích. Snížená funkce mitochondrií vede pravděpodobně k zintenzivnění oxidativního stresu (Henchcliffe & Beal, 2008).

Mitochondrie je organela vyskytující se v eukaryotických buňkách. Svou velikostí odpovídá přibližně velikosti bakterie. Mitochondrie patří mezi semiautonomní organely, protože má vlastní genom (mitochondriální DNA a RNA) a translační aparát (ribozomy). To potvrzuje teorii endosymbiózy, která předpokládá, že mitochondrie byla dříve samostatnou prokaryotní buňkou, která ale následně splynula s hostitelskou buňkou (Henchcliffe & Beal, 2008).

10.5.6.1 Struktura mitochondrie

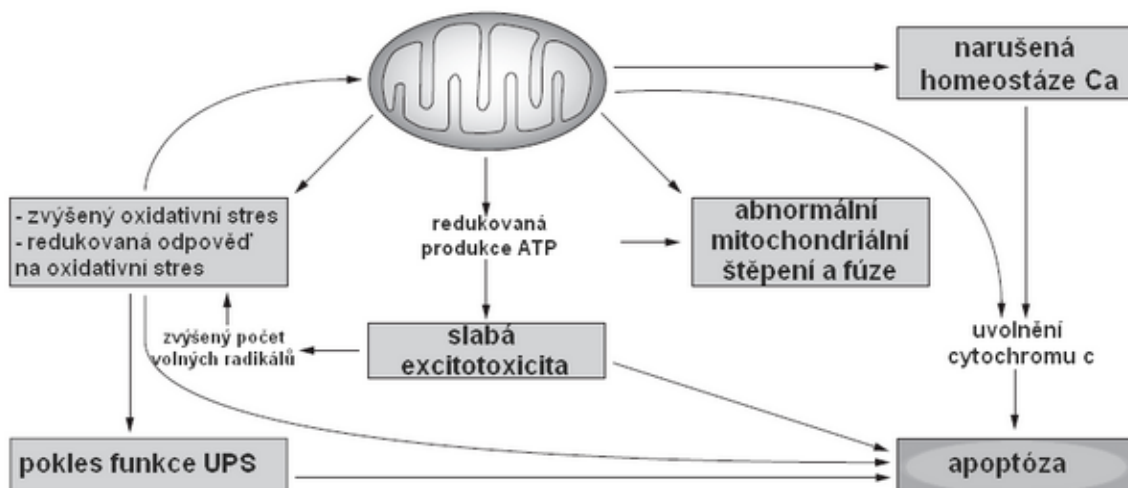
Mitochondrie má dvě membrány (vnitřní a vnější). Vnitřní membrána má větší povrch než vnější, a proto vytváří uvnitř mitochondrie zřasení, tzv. kristy. Vnitřní membrána obsahuje velké množství enzymů a přenašečů proteinové povahy. Uvnitř mitochondrie se nachází matrix (Obr. 17), kde probíhá několik dějů: citrátový cyklus, β -oxidace mastných kyselin, část syntézy močoviny, začátek a konec syntézy hemu.



Obr. 17: Struktura mitochondrie (Zdroj: URL 26)

Mitochondrie je biochemickou elektrárnou buňky, protože oxidativní degradací živin vytváří většinu molekul ATP potřebných pro funkci buňky (oxidativní fosforylace).

Mitochondrie nehrají klíčovou roli pouze v transportu elektronů a fosforylaci, ale jsou také významné jako zdroj volných radikálů. Mitochondrie jsou zapojeny i do procesu homeostázy vápníku a do regulace buněčné smrti (Obr. 18). Narušená funkce mitochondrií byla zjištěna u velkého množství pacientů s PD, proto se předpokládá, že by mohla mít vliv na vznik této choroby. Bylo zjištěno, že aktivita komplexu I, což je hlavní komponenta elektronového transportního řetězce, je snížena v *substantia nigra* a mozkové kůře předního laloku osob s PD. V podjednotkách komplexu I bylo také detekováno zvýšené oxidativní poškození a redukováný elektronový transport. Tyto abnormality jsou předpokladem vyšší citlivosti buněk vůči apoptóze a přispívají k zániku a dysfunkci buněk během PD. Metabolické abnormality v souladu s mitochondriálními dysfunkcemi vedou ke zvýšenému oxidativnímu stresu. Oxidace poškozuje lipidy, proteiny i nukleové kyseliny (DNA). Rovněž snižuje hladinu antioxidantu glutathionu. Glutathion je tripeptid složený z aminokyselin glutaminu, cysteinu a glycinu, nacházející se v buňkách živočichů, rostlin i bakterií. Tyto informace naznačují spojení mezi působením oxidativního stresu a vznikem Lewyho tělísek, které jsou charakteristické pro PD, protože oxidativní působení indukuje hromadění α -synukleinu (Henchcliffe & Beal, 2008).



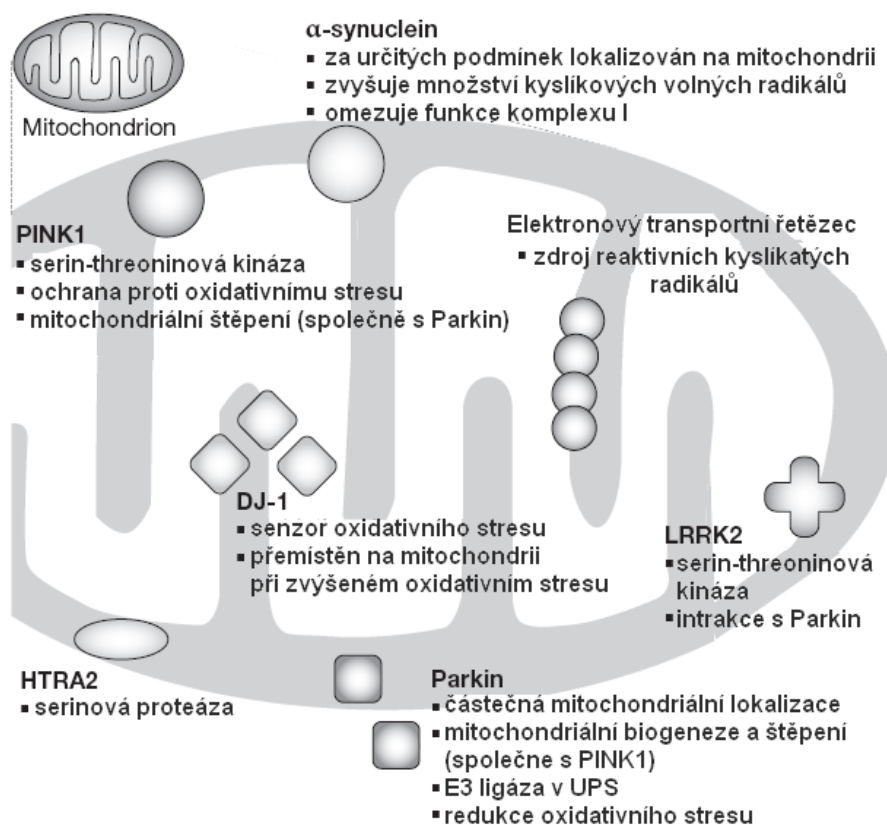
Obr. 18: Zapojení mitochondrií do buněčných procesů

Mitochondriální dysfunkce ovlivňují různé buněčné procesy, které mohou vyústit v smrt buňky (apoptózu). Dochází k poškození intracelulárních komponent buňky, které mají za následek nevratné poškození buňky a její smrt. Abnormální metabolická funkce, abnormální morfologie a narušená rovnováha mezi štěpením a fúzí je pozorována u osob s Parkinsonovou chorobou. Mitochondrie jsou hlavním zdrojem volných radikálů v buňce, které způsobují oxidativní stres. Zároveň jsou ale mitochondrie nezbytnou součástí systému v odpovědi na oxidativní stres. Mitochondrie odebírají vápník, pokud dochází ke zvýšení jeho množství během excitotoxických procesů. Pokud je ale narušena produkce ATP, prahová hodnota pro zahájení excitotoxických procesů může být snížena.

Mitochondrie hrají stěžejní roli v procesu apoptózy buňky. Mitochondriální uvolnění cytochromu c a dalších pro-apoptických faktorů (př. AIF) do cytoplazmy spustí kaskádu pochodů vedoucí k buněčné smrti. (Zdroj: Henchcliffe & Beal, 2008)

10.5.6.2 Geny sdružené s Parkinsonovou chorobou

V souvislosti s PD bylo zjištěno, že produkty některých s PD sdružených genů (Obr. 19, Tab. 1) mají významný vliv na mitochondriální morfologii, funkce a oxidativní stres.



Obr. 19: Mitochondrie a geny asociované s Parkinsonovou chorobou

Některé produkty PD - asociovaných genů ovlivňují činnost mitochondrií a oxidativní stres. Získané somatické mutace působí na mitochondriální elektronový transportní řetězec. Tyto mutace jsou pozorovány ve vyšší četnosti v substantia nigra u pacientů s PD. Vzácné dědičné mutace v genech kódující komponenty elektronového transportního řetězce jsou spojeny s výskytem parkinsonismu. *Parkin*, *α-synuclein*, *PINK1*, *DJ-1*, *LRRK2*, a *HTRA2* jsou kódované jadernými geny a všechny vykazují stupeň lokalizace na mitochondrii. ***Parkin*** je částečně lokalizován na vnější mitochondriální membráně. Slouží jako ochrana proti oxidativnímu stresu a má hypotetickou roli v mitochondriální biogenezi. ***LRRK2*** je alespoň částečně spojen s vnější mitochondriální membránou. Jeho přesná funkce není přesně známá, ale souvisí s činností *Parkin*. ***HTRA2*** je mitochondriální serinová proteáza. Její uvolnění může způsobovat buněčnou smrt. ***PINK1*** je mitochondriální serin-threoninová kináza, která poskytuje ochrana vůči oxidativnímu stresu a společně s *Parkinem* reguluje rovnováhu mitochondriálního štěpení a fúze. ***DJ-1*** je lokalizován na mitochondrii pouze při výskytu oxidativního stresu a potom zde má neuroprotektivní funkce. ***α-synuclein*** je alespoň částečně lokalizován na vnitřní membráně mitochondrie a může zde způsobovat přímé poškození. (Zdroj: Henchcliffe & Beal, 2008)

α -synuklein je protein, který se velmi často vyskytuje v Lewyho těliscích. Mutace v genu α -synukleinu (známého jako PARK1) vede ke vzniku autozomálně dominantní PD. Přesné funkce α -synukleinu nejsou úplně známy, ale předpokládá, že existuje reciproký vztah mezi aktivitou proteinu a mitochondriálními funkcemi. Mutace v genu *Parkin* (známého jako PARK2) vede ke vzniku autozomálně recesivní familiární PD a ke vzniku juvenilní PD, která se objevuje do 20. roku věku (typická oblast výskytu je Japonsko) (Henchcliffe & Beal, 2008).

Závěrem lze říci, že narušené mitochondriální funkce a zvýšený oxidativní stres se vyskytují ve zvýšeném množství u osob s PD. Produkty genů spojených s PD ovlivňují mitochondriální funkce a mitochondriální aktivita může být ovlivněna některými přírodními látkami, proto se v současné době vyvíjejí nové léčebné terapie za využití koenzymu Q10, které mají za cíl ovlivnit mitochondriální funkce a oxidativní stres a tím pozitivně stimulovat vývoj PD (Henchcliffe & Beal, 2008).

<i>Gen</i>	<i>Funkce produktu genu</i>	<i>Pozorování</i>
α-synuklein (PARK1)	Neobjasněna	<ul style="list-style-type: none"> • Divoký typ proteinu: redukce mitochondriální funkce, zvýšení oxidativního stresu, genová exprese MPTP vedoucí ke vzniku abnormální mitochondrie, genová exprese vedoucí ke spojení s mitochondriální membránou a uvolnění cytochromu c nebo volných radikálů • Mutace: abnormální mitochondrie, poškození mitochondriální DNA (u myši), zvýšené uvolnění cytochromu c a větší počet markerů oxidativního stresu
Parkin (PARK2)	Ubiquitin E3 ligáza	<ul style="list-style-type: none"> • Divoký typ proteinu: zapojený do mitochondriální biogeneze a replikace mitochondriální DNA • Mutace: abnormální mitochondrie, zvýšená citlivost k oxidativnímu stresu (u <i>D. melanogaster</i>), redukovaná aktivita komplexu I a IV (u myši a člověka), zvýšení oxidativního stresu (u myši)
PINK1 (PARK6)	Serin-threoninová kináza	<ul style="list-style-type: none"> • Divoký typ proteinu: redukce uvolnění cytochromu c, redukce apoptózy (v buněčné kultuře), genová exprese podporující mitochondriální štěpení • Mutace: abnormální mitochondrie, zvýšená citlivost k oxidativnímu stresu (u <i>D. melanogaster</i>), redukovaná aktivita komplexu I a zvýšení oxidativního stresu
DJ-1 (PARK7)	Chaperon	<ul style="list-style-type: none"> • Mutace: zvýšení citlivosti k rotenonu, parakvatu a peroxidu vodíku (u <i>D. melanogaster</i>), zvýšená citlivost k oxidativnímu stresu (u myši)
LRRK2 (PARK8)	Serin-threoninová kináza	<ul style="list-style-type: none"> • Kinázová aktivita ovlivňuje mitochondriální funkce

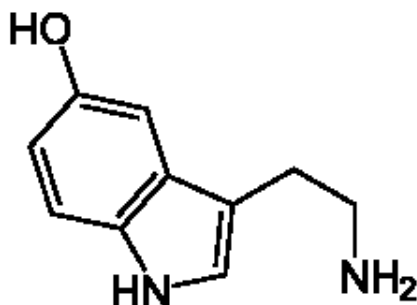
Tab. 1: Účast genů asociovaných s PD na vzniku mitochondriálních dysfunkcí a vzniku oxidativního stresu. (Zdroj: Henchcliffe & Beal, 2008)

10.5.7 Vliv serotoninu na výskyt deprese u PD

Velmi častá je u Parkinsonovy choroby koincidence demence a deprese. Přestože jsou nejběžnější symptomy PD spojeny s motorickým systémem, dochází i k změnám psychickým (deprese a demence). Dlouhodobá deprese je jedním z prvotních příznaků výskytu PD a postihuje zhruba 40% pacientů.

Neurodegenerace u PD není striktně omezena pouze na dopaminergní neurony v *substantia nigra*, ale také ovlivňuje serotonergní neurony. Buněčná těla serotonergních neuronů jsou lokalizovány především ve středním mozku, ale jejich axony zasahují do všech oblastí mozku. Produkují neurotransmitter serotonin (5-hydroxytryptamin neboli 5-HT), který ovlivňuje řadu fyziologických funkcí – motorickou aktivitu, příjem potravy, reprodukci nebo spánek. V souvislosti s výskytem deprese u PD, existuje řada důkazů o degeneraci serotoninových neuronů a ztrátě transportérů, které zajišťují zpětné vychytávání serotoninu (Mössner *et al.*, 2001).

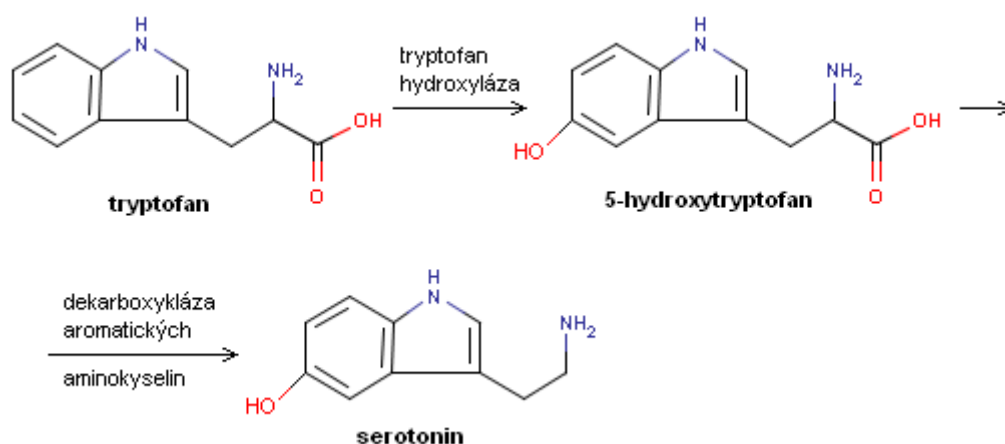
Serotonin (Obr. 20) je biologicky aktivní látka obsažená v krevních destičkách, v buňkách gastrointestinálního traktu a v menší míře i v centrálním nervovém systému. Obzvláštní význam má jako neurotransmitter, neboť ovlivňuje serotonergní systém, tvořený soustavou neuronů v prodloužené míše, mostu, středním mozku a mezimozku. Tento systém si udržuje za normálního stavu optimální hladinu serotoninu vlastní syntézou z jeho biochemických prekurzorů. Nedostatek serotoninu způsobuje snížení přenosu nervových vzruchů, změnu nálady a celkovou depresi. Rozmanitost oblastí působení serotoninu je zapříčiněna faktem, že 5-HT ovlivňuje aktivitu a interakce řady neurotransmiterů (URL 27).



Obr. 20: Chemická struktura serotoninu (5-hydroxytryptamin neboli 5-HT).

(Zdroj: URL 27)

V těle se serotonin syntetizuje působením různých enzymů z aminokyseliny L-tryptofanu podle následujícího schématu (URL 28):



Serotonin přijatý v potravě neproniká do nervových cest centrálního nervového systému, neboť neprosteoupí stěnou oddělující krevní řečiště od mozku. Avšak tryptofan a jeho metabolit 5-hydroxytryptofan (5-HTP) do mozku proniknou. Tyto aminokyseliny mohou být podávány jako doplňkové živiny a zajišťovat tak zvýšení hladiny serotoninu v mozku, působí tedy jako serotoninergní látky (URL 27).

10.5.8 Lékařský výzkum léčby Parkinsonovy choroby

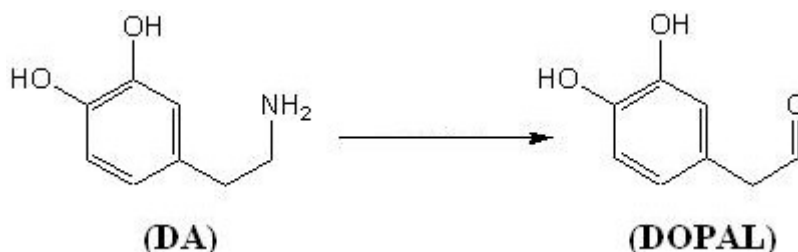
Vědecké znalosti o fungování mozku neustále narůstají. Někteří odborníci jsou přesvědčeni, že je možno Parkinsonovu chorobu a další neurodegenerativní onemocnění plně vyléčit.

Nejspornější výzkum probíhá ve Spojených státech amerických a týká se použití embryonálních kmenových buněk, což jsou dosud nerozlišené buňky pocházející z embryí starých jen několik dní. Předpokládá se, že tyto buňky, ze kterých teoreticky může vzniknout libovolná tkáň, bude možné použít pro náhradu buněk poškozených během vývoje Parkinsonovy choroby (URL 24).

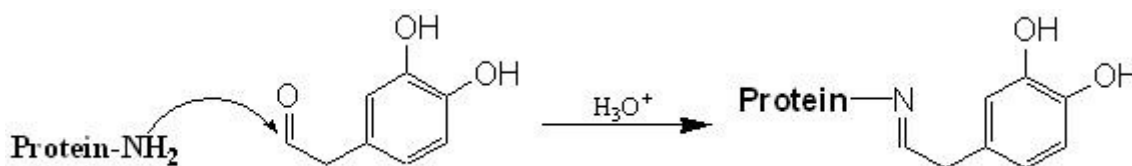
Další testy a studie probíhají na Saint Louis University, kde kolektiv pracovníků zjistil, že roli v ničení neuronů hraje dopamin, který se ale odlišuje od dopaminu, který tyto buňky tvoří. Jedná se o molekulu dopaminu, která se v průběhu své metabolické cesty mění. Dopamin je přeměn na vysoce toxickou látku, která se nazývá DOPAL (3,4 – dihydroxyfenylacetaldehyd). Ověřování hypotézy probíhalo třemi různými způsoby (ve zkumavce, v tkáňové kultuře a na zvířecím modulu) se ukázalo, že právě tato látka je

molekulou, která způsobuje, že α -synuklein začíná tvořit shluky. α -synuklein je látka, která se podílí na iniciaci Parkinsonovy choroby. Běžně se nachází v celém mozku, ale u některých lidí se postupně začíná shlukovat.

Sled událostí vedoucích k zániku neuronů:



Při metabolických dějích se z dopaminu (DA) stává meziprodukt 3,4 – dihydroxyfenylacetaldehyd (DOPAL)



DOPAL reaguje s proteiny a je pro dopaminergní buňky toxický.

Tento objev je významný z hlediska toho, že je to první objev, který popisuje působení přirozeného vedlejšího produktu dopaminu na protein α -synuklein. Produkt způsobuje, že molekuly α -synukleinu se začnou agregovat a vytvářejí pro buňky smrtící shluky.

Tato teorie je podporována zjištěními týkajícími se úlohy genu pro samčí pohlaví. Samcům, kterým jejich gen Sry zapíná v mozku tyrosin hydroxylázu, mají v *substantia nigra* ve srovnání se samicemi asi o pětinu více neuronů produkujících dopamin. Pokud je tedy tato teorie o škodlivosti dopaminu platná, tak více neuronů produkujících dopamin v mozku by samce teoreticky mělo vystavit vyššímu riziku vzniku Parkinsonovy choroby. A statistické poznatky tuto teorii potvrzují – u mužů je riziko vzniku choroby 1,5krát vyšší než u žen (URL 23).

11. Hypertenze a cerebrovaskulární poruchy

Cerebrovaskulární onemocnění jsou velkým problémem současnosti. Přestavují třetí nejčastější příčinu úmrtí ve vyspělých zemích. Hypertenze je jedním z nejdůležitějších faktorů při vzniku cerebrovaskulárních onemocnění. Je zároveň druhým nejvýznamnějším rizikovým faktorem hned po věku. Roční incidence je u osob mezi 65–75 lety věku 600 – 800 případů na 100 000 obyvatel. Mortalita je silně závislá na věku a etiologii. Mimo akutních cévních mozkových příhod – ischemických a hemoragických, hrají důležitou úlohu i vaskulární mechanismy, jako je vaskulární demence (VD) nebo vaskulární parkinsonismus. Hypertenze je také rizikovým faktorem ve vývoji Alzheimerovy demence (AD) (Dufek, 2003; Veglio *et al.*, 2008). Studie specifických cest nebo individuálních vlastností molekul je hlavním způsobem, jak můžeme pochopit složité molekulární a buněčné mechanismy, které souvisí se vznikem kardiovaskulárních poruch a nemocí, které ovlivňují život současné populace (Lovering, 2008).

Cévní mozkové příhody (CMP) jsou hlavním projevem cerebrovaskulárního onemocnění. CMP rozeznáváme ischemické (př. mozkový infarkt) a hemoragické (krvácivé). U mozkového infarktu jde o vznik ischemického a posléze nekrotického ložiska, kdy dochází k zastavení krevního zásobení v dané oblasti. Zastavení krevního zásobení je obvykle způsobeno aterosklerotickým procesem s uzávěrem tepny nebo trombózou nebo je spojeno se vznikem embolie (Dufek, 2003).

CMP a demence jsou stále významnější zdravotní problémy postihující současnou populaci. Hypertenze způsobuje vznik lézí, které se tvoří různými mechanismy a vyúsťují v lakunární infarkty, leukoaraiózu, což je mnohočetné postižení bílé hmoty mozku, nebo vedou ke vzniku intracerebrální hemoragie. Tyto parenchymální změny předcházejí počátku poklesu kognitivních funkcí. Navíc hypertenze působí jako počáteční faktor pro vznik aterosklerózy a srdečních onemocnění jako je infarkt myokardu. Může také způsobovat vznik embolie. Zvýšený krevní tlak také přispívá k vzniku subarachnoidní hemoragie. Subarachnoidní hemoragie je krvácení do subarachnoidiálního prostoru, nejčastěji při prasknutí aneryusmat (Veglio *et al.*, 2008).

U mozkové hemoragie je nejčastější příčinou hypertenzní krvácení. Dále to může být arterio-venózní (AV) malformace, angiomy, amyloidní angiopatie, nebo krvácení do již existujících lézí (nádory, ischemie) (Dufek, 2003).

11.1 Vaskulární demence

Vaskulární demence je druhou nejčastější příčinou demence po Alzheimerově nemoci ve Spojených státech amerických i v Evropě a vůbec nejčastější v některých částech Asie. Rozšíření vaskulární demence je v západních zemích 1,5% a kolem 2,2% v Japonsku. Výskyt je 9krát vyšší u lidí, kteří prodělali CMP. Častěji jsou postiženi muži.

Jedná se o nemoc, která má velkou skupinu syndromů vznikajících odlišnými vaskulárními mechanismy. V roce 1969 bylo prokázáno, že hypertenze je příčinou nebo alespoň se vyskytuje přibližně u poloviny případů (Dufek, 2003).

11.2 Hypertenze a kognitivní funkce

Doporučované hodnoty krevního tlaku jsou ≤ 120 Torr systoly a 80 Torr diastoly. Dlouho dobu je známo, že hypertenze pozměňuje strukturu cév, ovlivňuje krevní oběh a cévní perfuzi (perfuze je průtok tekutiny určitým prostředím). Cerebrovaskulární změny velmi často předpovídají počátek změn v oblasti kognitivních funkcí (Veglio *et al.*, 2008).

Některé změny kognitivních funkcí jsou spojeny se zvyšujícím se věkem, tudíž jsou považovány za běžný proces. Ačkoli zůstává otázkou, jak hluboký pokles kognitivních funkcí můžeme ještě považovat za normální a kde začínají patologické změny vedoucí k demenci typu Alzheimerovské demence. Pacienta pouze s mírným poklesem kognitivních funkcí (MCI) je poměrně těžké rozpoznat, protože má pouze poškozenou paměťovou stránku kognitivních funkcí, ale jinak je bez dalších omezení v běžných denních aktivitách a bez poškození ostatních složek kognitivních funkcí (Veglio *et al.*, 2008).

Role hypertenze v patogenezi kognitivních funkcí, jako je MCI, VD nebo AD, se stává stále více zkoumanou oblastí. Hypertenze a demence jsou běžné potíže u starších osob ve věku 65 let a více. Výskyt demence v populaci osob nad 65 let je odhadován okolo 8%, u hypertenze činí už 65% (Kearney *et al.*, 2005; Fratiglioni *et al.*, 2000). Alzheimerova choroba je nejběžnější formou demence, následovaná vaskulární demencí. Dlouhodobé zvýšení krevního tlaku, které začíná již ve středním věku, může vést také ke vzniku aterosklerózy a ztuhlosti cév ve vyšším věku. Nebezpečnost aterosklerózy se zvyšuje s věkem a projevuje se zvýšeným systolickým a sníženým diastolickým tlakem. Cévní změny vedoucí k hypertenzi mohou indukovat chronickou nebo krátkodobou hypoperfuzi, ischemii nebo hypoxii, u kterých je podezření, že jsou jedním z mechanismů

vedoucích ke vzniku cerebrovaskulární poruch a demence. Všechny tyto okolnosti mohou vyústit v destabilizaci neuronů a synapsí a ke vzniku neurodegenerativních onemocnění.

Mozek je hlavním orgánem, který je ovlivňován vysokým krevním tlakem, kdy změny odehrávající se v důsledku hypertenze mohou vyústit ve vznik mrtvice. Hypertenze způsobuje velké množství progresivních změn v cerebrálním krevním toku. Zvýšený krevní tlak může akcelarovat procesy vedoucí ke vzniku aterosklerotických změn a poškozovat cerebrální autoregulaci. Chronické nebo i epizodní ischemické poruchy v oblastech mozku nejen mozkové mrtvice, ale i změny neuronů a gliových buněk se projevují specifickými změnami, které zahrnují poškození pozornosti a výkonných funkcí nebo zpomalení motorických funkcí. Dlouhodobá hypertenze je zapojená do vzniku a progresu poškození kognitivních funkcí a vzniku demence související s věkem (Veglio *et al.*, 2008).

11.3 Léčba hypertenze

Léčba hypertenze slouží primárně jako prevence. Léky, používající se k léčbě hypertenze, působí proti cerebrovaskulárním onemocněním, ale ovlivňují také kognitivní funkce. Přesto je potřeba zjistit, jaká je hodnota optima krevního tlaku, který je ve starším věku vyžadován k udržení kognitivních funkcí (Veglio *et al.*, 2008).

Léčba hypertenze snižuje výskyt mrtvice o 40% a snižuje riziko opakovaného výskytu mrtvice o 28% (Aronow & Frishman, 2004). V roce 2000 trpěla hypertenzí více než jedna čtvrtina dospělé populace na světě a očekává se, že v roce 2025 to bude již 29% dospělé populace na světě (Kearney *et al.*, 2005). V současné době 24,3 miliónů osob trpí určitou formou demence a v celosvětovém měřítku každý rok přibude dalších 4,6 milionů nových případů. Protože dochází neustále ke stárnutí populace, počet osob s nějakou formou demence bude neustále narůstat. Do roku 2040 se očekává přes 81 milionů osob s určitou formou demence (Ferri *et al.*, 2005).

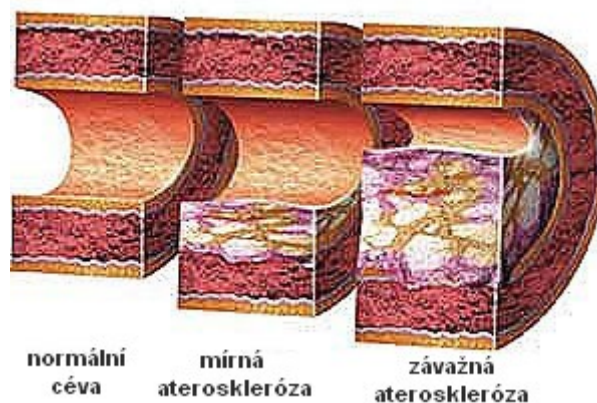
12. Ateroskleróza

Ateroskleróza je ve většině civilizovaných zemí nejčastější příčinou úmrtí. Jedná se závažné degenerativní onemocnění, kdy dochází ke kornatění tepen koronárních, nebo mozkových. Probíhá dlouhodobě a je způsobené ukládáním tzv. aterogenních látek především lipidů, sacharidů, krevních buněk, fibrózní tkáně a vápníku ve stěnách tepen, kde dochází k patologickým změnám v intimě a medii (Obr. 21). Následně dochází ke změně průsvitu cévy, čímž vzniká nedostatečné prokrvení příslušné oblasti, kterou céva zásobuje. V místech, kde dochází k zúžení, je céva méně odolná na tlak a může vzniknout výduť neboli aneurysma. Aterosklerotický proces začíná už v mládí a probíhá po mnoho let.



Obr. 21: Aterosklerotická hmota, která postupně zužuje cévu (Zdroj: URL 29)

Nejčastěji postihuje břišní aortu, odstupy velkých arterií z aorty, věnčité tepny, karotidy, bazální cévy, nachází se v ledvinách a ve femorálních tepnách. Příčiny jsou multifaktoriální, ale za hlavní příčinu jsou považovány změny metabolismu tukových látek a jejich vysoká hladina v krvi tzv. *hyperlipoproteinemie* neboli vysoká hladina cholesterolu v krvi (Obr. 22). Dále se také jedná o poškození endotelu, které vyvolává vznik trombu.



Obr. 22: Postupné usazování cholesterolu v cévě (Zdroj: URL 30)

12.1 Příčiny vzniku onemocnění

Příčin aterosklerózy je velké množství. Patří k nim rostoucí věk, kdy platí, čím déle žijeme, tím více se stěny cév opotřebovávají. Dalším významným faktorem je pohlaví, kdy muži jsou náchylnější ke vzniku aterosklerózy více než ženy. Je to proto, že ženy jsou proti civilizačním chorobám chráněny až do přechodu svými hormony, ale velkou roli hrají i genetické předpoklady. Pokud se zmiňuje věk v souvislosti s aterosklerózou, je nutné podotknout, že ženy jsou po přechodu náchylnější k onemocnění kardiovaskulárními chorobami než muži. Dalšími rizikovými faktory jsou arteriální hypertenze, kouření cigaret, obezita nebo cukrovka 1. typu i 2. typu (URL 31).

12.2 Morfologické projevy a vývoj onemocnění

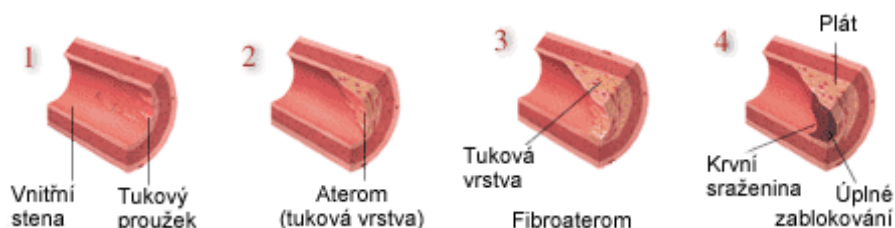
Morfologické projevy aterosklerózy rozděluje do 3. stupňů:

1.stupeň: Lipoidní proužky mají bělavě žlutou barvu a postihují intimu větších cév, především aortu

2.stupeň : Fibrózní pláty tvoří vyvýšená vazivová ložiska uvnitř tepny a mohou zužovat její průsvit. Tvoří je zmnožená vazivová tkáň, lipoproteiny a makrofágy. Do druhého stupně dále řadíme vznik ateromatózních plátů. Ateromatózní pláty tvoří výrazně vyvýšená žlutavá ložiska.

3.stupeň: Ateromatózní vředy deformují stěnu cévy. Na postižených místech endotelu se druhotně vytváří trombóza. Ve třetím stupni dále dochází ke kalcifikaci, kdy v postižených částech tepny se ukládají soli vápníku a ložiska se kalcifikují (URL 32).

Cholesterolové pláty se postupně ukládají a zužují nebo blokují tok krve artériemi. V úvodní fázi rozvoje aterosklerózy dochází ke zvýšení hladiny cholesterolu a vzniku tzv. tukových proužků. Jejich postupným zvětšováním a spojováním vznikají tzv. ateromy, které na rozdíl od tukových plátek vedou k zúžení vnitřního průsvitu tepny. Ateromy se mohou dále zvětšovat. V jejich okolí se množí i buňky hladké svaloviny a vazivo a vznikají tzv. fibroateromy. Ty mohou poměrně výrazně zužovat artérie a způsobovat např. ostrou bolest v hrudníku (*angina pectoris*). Po určité době může v místě zúžené artérie dojít k prasknutí fibroateromu a vytvoření krevní sraženiny, která cévu částečně nebo úplně uzavře. Následně je zablokován přítok krve do některého orgánu (Obr. 23). Je-li tímto orgánem srdce, vzniká zde srdeční infarkt (URL 33).

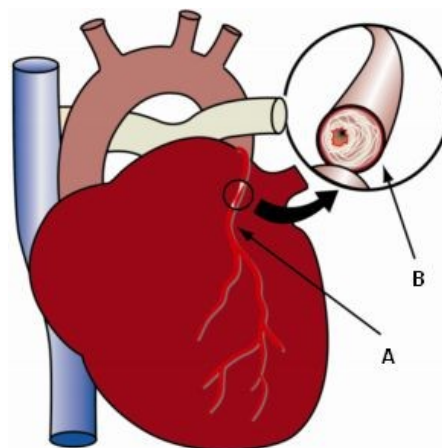


Obr. 23: Vývoj aterosklerózy – nejprve vznikají v důsledku zvýšeného ukládání cholesterolu tukové proužky. Jejich postupným zvětšováním a spojováním se vytvoří aterom. Aterom se rozrůstá, vytváří fibroaterom a ten zablokuje průtok krve cévou. (Zdroj: URL 33)

12.3 Komplikace

Jak bylo zmíněno výše, komplikace u aterosklerózy souvisejí se zužováním nebo náhlým uzavěrem cév a místem, kde se tomuto děje. Tyto komplikace jsou současně i klinickými projevy. Dlouhodobým zužováním vzniká *angina pectoris*, při náhlém uzavěru vzniká **infarkt myokardu**. Příznaky infarktu myokardu jsou dušnost, nevolnost, zrychlený puls, poruchy rytmické činnosti srdce. U aterosklerózy aorty (Obr. 24) může vzniknout

aneurysma nebo trombóza, kdy hrozí nebezpečí embolie. Ruptura aneurysma je smrtelnou komplikací. U aneurysmatu je poškozena intima aortální stěny, kde dochází ke krvácení mezi vrstvy aorty. Aneurysma je velmi závažnou komplikací, která vyžaduje okamžitou lékařskou pomoc, protože hrozí vysoké riziko smrti (URL 32).



Obr. 24: Zobrazení nemocné cévy v srdci, která je zúžená a zkornatělá

A – věnčitá tepna

B - ateroskleróza

(Zdroj: URL 34)

Co se týče mozku, dlouhodobým zužováním cév se zdánlivě nic neděje, protože mozek vyživují 4 cévy, které postačují na zásobení mozku kyslíkem. Při náhlém uzavření sraženinou, případně rychlým transportem této sraženiny do mozku, vznikne klasická ischemická **cévní mozková příhoda**, která může vést až k doživotním následkům (ochrnutí, ztráta citlivosti části těla, ztráta řeči). Ateroskleróza mozkových tepen způsobuje i krvácení do mozku nebo trombózu. Při zasažení tepen dolních končetin se vytváří **ischemická choroba dolních končetin**. U ledvin je ateroskleróza spojena s nefrosklerózou a zánikem glomerulů. Následně dochází ke zhoršení renálních funkcí a objevuje se hypertenze (URL 32).

12.3.1 Rizikový faktor: zvýšené vylučování albuminu močí

Jedním z nejnověji objevených rizikových faktorů, který může předpovídat možnost vzniku kardiovaskulární události, je zvýšené vylučování albuminu močí (UAE). Zvýšené vylučování albuminu močí je také spojeno s vyšší úmrtností jedinců s diabetem, kdy výrazně způsobuje pokles funkce ledvin. Při léčbě hypertenze pokles ve vylučování albuminu, vede k menšímu počtu kardiovaskulárních událostí. Změna normoalbuminurie k mikroalbuminurii je popisována jako mírný vzestup exkrece albuminu do moči, kdy jeho odpad je menší než 300 mg/den. Mikroalbuminurie často značí onemocnění ledvin (Solbu *et al.*, 2008). V populaci trpící diabetes mellitus je úmrtnost na kardiovaskulární onemocnění velmi vysoká (Yokoyama *et al.*, 2008).

UAE je spojeno s tzv. metabolickým syndromem (Solbu *et al.*, 2008). Metabolický syndrom (neboli Syndrom X, neboli Reavenův syndrom) je komplex poruch a onemocnění mezi které patří inzulinová rezistence (nedostatečná citlivost buněk na inzulín, kterého je dostatečné množství, ale buňky na něj nereagují, takže nemůžou využít krevní cukr k tvorbě energie; většinou předstupeň vzniku cukrovky), hypertenze, hypertriglyceridémie (zvýšená hladina triglyceridů) (URL 35). Je prokázáno, že spojení mezi UAE a metabolickým syndromem je větší mužů než u žen (Solbu *et al.*, 2008).

12.4 Prevence a terapie

Nejdůležitější složkou terapie je prevence a zdravý životní styl. Doporučuje se odstranit rizikové faktory jako je obezita, nedostatek pohybu nebo kouření. Dieta se doporučuje s omezením tuku, snížení hladiny cholesterolu v krvi, zvýšit přísun vlákniny, kvalitních proteinů a vitamínů, především vitamíny E a C.

Farmakologicky se využívá vazodilatační léčba, angioplastika, která slouží k rozšíření cévy. Dále se přistupuje k chirurgickým zákrokům – k odstranění trombu, který způsobuje ischemii, nebo přemostění neprůchodné cévy – bypass (URL 32).

Závěr

Ve své diplomové práci jsem uspořádala současné informace týkající se fyziologických procesů stárnutí. Zároveň se má práce zaměřuje na problematiku patofyziologických procesů a to především neurodegenerativních chorob, které se objevují především v pozdním věku.

Stárnutí je proces, který nejsme schopni v současné době zastavit. Přestože otázka délky života i potenciální nesmrtelnosti je již velmi dlouhou dobu v popředí zájmu jak odborníků, tak i široké veřejnosti, stále nebyla plně pochopena podstata postupné ztráty fyziologických funkcí organismu, které nakonec vyústí ve vznik nemoci a končí úmrtím jedince. Existuje řada teorií stárnutí, které jsou založeny na odlišných východiscích, ale žádnou z nich nelze považovat za univerzální pro všechny žijící organismy.

Patofyziologické procesy, které se objevují u organismu, obvykle způsobují zrychlení procesu stárnutí. Velmi často se u osob s vyšším věkem vyskytují neurodegenerativní onemocnění, která jsou jednou z častých příčin úmrtí. Představují širokou skupinu chorob, které postihují centrální a periferní nervový systém. Mezi nejčastější patří Alzheimerova a Parkinsonova choroba, které se projevují progredující demencí. Tyto onemocnění současná medicína není schopna plně vyléčit, může pouze zmírňovat jejich průběh.

V posledním desetiletí výzkum v oblasti stárnutí a neurodegenerativních chorob zaznamenal výrazný pokrok. Genetické a biologické modely představují nové možnosti terapie a prevence. Co se týče neurodegenerativních onemocnění, objevují se léčebné postupy, které by již mohly postihovat samotnou podstatu těchto vážných chorob. U výzkumu stárnutí byla objevena řada přípravků a metod, které byly schopny prodloužit život modelových organismů a které by mohly být potenciálně účinné i na člověka. Přesto nyní nemůžeme žádný z nich považovat za „elixír života“.

K prodloužení života společnosti jako celku bude nutná ještě celá řada studií a proto je potenciální nesmrtelnost nejspíše otázkou velmi vzdálené budoucnosti.

Seznam zkratek

5-HT	5-hydroxytryptamin
5-HTP	5-hydroxytryptofan
α 2M	α 2 makroglobulin
A β	amyloid β peptid
AD	Alzheimerova choroba
AIF	iniciující faktor apoptózi (<i>apoptosis-initiating factor</i>)
ApoE	alipoprotein E
ALS	amyotrofická laterální skleróza
APP	amyloidový prekurzorový protein
ATP	adenosintrifosfát
BMI	body mass index
CAG	triplet cytosin-adenin-guanin
CMP	cévní mozkové příhody
CNS	centrální nervová soustava
CoQ10	koenzym Q10
CT	počítačová tomografie
DNA	deoxyribonukleová kyselina
DOPAL	3,4 – dihydroxyfenylacetaldehyd
ESC	embryonální kmenové buňky
GABA	kyselina γ – aminomáselná
HD	Huntingtonova chorea
HDAC	histonová deacetyláza
HSF-1	transkripční faktor tepelného šoku 1 (<i>heat-shock factor 1</i>)
HTRA2	<i>high temperature requirement protein A2</i>
IGF1	inzulínu podobný růstový faktor (<i>insulin/insulin-like growth factor 1</i>)
IIS	signální cesty IGF1 (<i>insulin/insulin-like growth factor 1 signalling</i>)
LBM	hmotnost těla bez tuků (<i>lean body mass</i>)
LRRK2	<i>leucine-rich repeat kinase 2</i>
MCI	mírné poškození kognitivních funkcí (<i>mild cognitive impairment</i>)
MPP+	1-methyl-4-fenylpyridinium
MPTP	1-methyl-4-fenyl-1,2,3,6 tetrahydropyridin

MR	magnetická rezonance
mRNA	informační ribonukleová kyselina
mtDNA	mitochondriální deoxyribonukleová kyselina
ND	neurodegenerativní (onemocnění)
OP	prekurzory oligodendrocytů
PD	Parkinsonova choroba
RNA	ribonukleová kyselina
ROS	volné kyslíkové radikály
TOR	<i>target of rapamycin</i>
UAE	vylučování albuminu močí (<i>urinary albumin-excretion</i>)
VD	vaskulární demence
WS	Wernerův syndrom

Použitá literatura

1. Ames, B.N. Increasing longevity by tuning up metabolism. *EMBO reports*, 2005, **6**, p. S20-S24
2. Anderton, B.H. Ageing of the brain. *Mechanisms of Ageing and Development*, April 2002, **123**, p. 811-817
3. Anson, R.M., Guo, Z., Cabo, R., Iyun, T., Rios, M., Hagepanos, A., Ingram, D.K., Lane, M.A., Mattson, M.P. Intermittent fasting dissociates beneficial effects of dietary restriction on glucose metabolism and neuronal resistance to injury from calorie intake. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, May 2003, **10**, p. 6216-6220
4. Aronow, W.S., Frishman, W.H. Treatment of hypertension and prevention of ischemic stroke. *Current Cardiology Reports*, May 2004, **6**, p. 124-129
5. Ashok, B.T., Ali, R. The aging paradox: free radical theory of aging. *Experimental Gerontology*, **34**, June 1999, p. 293-303
6. Berchtold, N.C., Cribbs, D.H., Coleman, P.D., Rogers, J., Head, E., Kim, R., Beach, T., Miller, C., Troncoso, J., Trojanowski, J.Q., Zielke, H.R., Cotman, C.W. Gene expression changes in the course of normal brain aging are sexually dimorphic. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2008, **105**, p. 15605-15610
7. Bishop, N.A., Guarente, L. Genetic links between diet and lifespan: shared mechanisms from yeast to humans. *Nature Reviews Genetics*, 2007, **8**, p. 835-844
8. Cibičková, L., Palička, V. Alzheimerova choroba, cholesterol a apolipoprotein E – nové souvislosti. *Klinická biochemie a metabolismus*, 2005, **13**, s. 127-130
9. Cohen, E., Dillin, A. The insulin paradox: aging, proteotoxicity and neurodegeneration. *Nature reviews Neuroscience*, October 2008, **9**, p. 759-767

10. Demetrius, L. Caloric restriction, metabolic rate, and entropy. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Science*, 2004, **59**, p. B902-B925
11. Demetrius, L. Of mice and men. *EMBO reports*, 2005, **6**, p. S39-S44
12. Dufek, M. Cerebrovaskulární onemocnění ve stáří. *Neurologie pro praxi*, 2003, **1**, s. 14-20
13. Fabris, N. Neuroendocrine-immune interactions: a theoretical approach to aging. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 1991, **12**, p. 219-230
14. Ferri, C.P., Prince, M., Brayne, C., Brodaty, H., Fratiglioni, L., Ganguli, M., Hall, K., Hasegawa, K., Hendrie, H., Huang, Y., Jorm, A., Mathers, C., Menezes, P.R., Rimmer, E., Sczuzfca, M. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *The Lancet*, December 2005, **366**, 2112-2117
15. Finkel, T., Serrano, M., Blasco, M.A. The common biology of cancer and ageing. *Nature*, August 2007, **448**, p. 767-774
16. Fratiglioni, L. Incidence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurology*, 2000, **54**, p. S10-15
17. Greaves, L.C., Turnbull, D.M. Mitochondrial DNA mutations and ageing. *Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects*, October 2009, **1790**, p. 1015-1020
18. Haňková, Kateřina. *Léčebně-rehabilitační plán a postup u pacientů po hluboké mozkové stimulaci: bakalářská práce*. Brno: Masarykova univerzita, Fakulta lékařská, 2007. 92 l., 9 l. příl. Vedoucí bakalářské práce: Mgr. Martina Tarasová

19. Henchcliffe, C., Beal, F.M. Mitochondrial biology and oxidative stress in Parkinson disease pathogenesis. *Nature Clinical Practice Neurology*, November 2008, **4**, p. 600-609
20. Holliday, R. Somatic mutations and ageing. *Mutation Research*, October 2000, **463**, p. 173-178
21. Horáček, J., Motlová, L. Neurodegenerativní onemocnění: Od molekulární genetiky k léčbě. *Vesmír*, červen 1999, **78**, s. 307-309
22. Jeyapalan, J.C., Sedivy, J.M. Cellular senescence and organismal aging. *Mechanisms of Ageing and Development*, 2008, **129**, p. 467-474
23. Kaeberlein, M., Kennedy, B.K. Ageing: A midlife longevity drug? *Nature*, July 2009, **460**, p. 331-332
24. Kearney, P.M., Whelton, M., Reynolds, K., Muntner, P., Whelton, P.K., He, J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *The Lancet*, January 2005, **365**, p. 217-223
25. Kirkwood, T.B.L. Human senescence. *BioEssays*, 1996, **18**, p. 1009-1016
26. Kirkwood, T.B.L. Time of our lives. *EMBO reports*, 2005, **6**, S4-S8
27. Lovering, R.C., Dimmer, E.C., Talmud, P.J. Improvements to cardiovascular Gene Ontology. *Atherosclerosis*, 2008, **205**, p. 9-14
28. Mocchegiani, E., Bertoni-Freddari, C., Marcellini, F., Malavolta, M. Brain, aging and neurodegeneration: Role of zinc ion availability. *Progress in Neurobiology*, April 2005, **75**, p. 367-390

29. Mössner, R., Henneberg, A., Schmitt, A., Syagailo, Y.V., Grässle, M., Hennig, T., Simantov, R., Gerlach, M., Riederer, P., Lesch, K.P. Allelic variation of serotonin transporter expression is associated with depression in Parkinson's disease. *Molecular Psychiatry*, 2001, **6**, p. 350-352
30. Nakashima, Y., Ohsawa, I., Konishi, F., Hasegawa, T., Kumamoto, S., Suzuki, Y., Ohta, S. Preventive effects of *Chlorella* on cognitive decline in age-dependent dementia model mice. *Neuroscience letters*, 2009, **464**, p. 193-198
31. Petr, Jaroslav. Najdeme elixír věčného mládí? *Svět*, 2009, **10**, s. 20-24
32. Prinzinger, R. Programmed ageing: the theory of maximal metabolic scope. *EMBO reports*, 2005, **6**, p. S14–S19
33. Rattan, S. Anti-aging strategies: prevention or therapy. *EMBO reports*, 2005, **6**, p. S25-S29
34. Rosenthal, N. Youthful prospects for human stem-cell therapy. *EMBO reports*, 2005, **6**, p. S30-S34
35. Shen, S., Li, J., Bonnefil, P.C. Histone modifications affect timing of oligodendrocyte progenitor differentiation in the developing rat brain. *Journal of Cell Biology*, 2005, **169**, p. 577-589
36. Shen, S., Sandoval, J., Swiss, V.A., Li, J., Dupree, J., Franklin, R.J.M., Bonnefil, P.C. Age-dependent epigenetic control of differentiation inhibitors is critical for remyelination efficiency. *Nature Neuroscience*, 2008, **11**, p. 1024-1034
37. Solbu, M.D., Kronborg, J., Eriksen, B.O., Jenssen, T.G., Toft, I. Cardiovascular risk-factors predict progression of urinary albumin-excretion in a general, non-diabetic population. A gender-specific follow-up study. *Atherosclerosis*, 2008, **201**, p. 398-406

38. Stefánsson, H. The science of ageing and anti-ageing. *EMBO Reports*, July 2005, **6**, p. S1–S3
39. Troen, B.R. The Biology of Ageing. *The Mount Sinai Journal of Medicine* , January 2003, **70**, p. 3-22
40. Urbánek, K. *Skriptum speciální neurologie*. 3. vydání. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2000. 229 s. ISBN 80-244-0183-5
41. Veglio, F., Paglieri, C., Rabbia, F., Bisbocci, D., Bergui, M., Cerrato, P. Hypertension and cerebrovascular damage. *Atherosclerosis*, December 2008, **205**, p. 331-341
42. Yokoyama, H., Kawai, K., Ohishi, M., Sone, H. Familial predisposition to cardiovascular risk and disease contributes to cardiovascular risk and disease interacting with other cardiovascular risk factors in diabetes - Implication for common soil (JDDM 14). *Atherosclerosis*, 2008, **201**, p. 332-338

Internetové zdroje

URL 1: Terry Devitt; University of Wisconsin-Madison; The Biomarkers of Aging; © 1999; [2009-11-20].

Dostupné na World Wide Web: <<http://www.news.wisc.edu/385>>

URL 2: Wikipedia; Gerontologie; © 2009; [2009-11-20].

Dostupné na World Wide Web: <<http://cs.wikipedia.org/wiki/Gerontologie>>

URL 3: Wikipedia; Progerie; © 2009; [2009-11-13].

Dostupné na World Wide Web: <<http://cs.wikipedia.org/wiki/Progerie>>

URL 4: Vrtiška Ondřej; Týden.cz; Nobelova cena za medicínu: Proč buňky (ne)stárnou?; © 2009; [2009-11-25].

Dostupné na World Wide Web: <http://www.tyden.cz/rubriky/veda-a-technika/veda/nobelova-cena-za-medicinu-proc-bunky-ne-starnou_141773.html>

URL 5: Wikipedia; Apoptóza; © 2009; [2009-11-13].

Dostupné na World Wide Web: <<http://cs.wikipedia.org/wiki/Apopt%C3%B3za>>

URL 6: Genetika.wz.cz; Buněčná smrt; © 2003-2008; [2009-11-13].

Dostupné na World Wide Web: <http://genetika.wz.cz/apoptoza_nekroza.htm>

URL 7: Josef Pazdera; Osel.cz; Alzheimerova choroba; © 2005; [2010-01-28].

Dostupné na World Wide Web:

<<http://www.osel.cz/popisek.php?popisek=595&img=1115254394.jpg>>

URL 8: Wikipedia; Myelin; © 2009; [cit. 2009-10-02].

Dostupné na World Wide Web:

<http://cs.wikipedia.org/wiki/Myelinov%C3%A1_pochva>

URL 9: Wikipedia; Oligodendrocyt; © 2009; [cit. 2009-10-02].

Dostupné na World Wide Web: <<http://cs.wikipedia.org/wiki/Oligodendrocyt>>

URL 10: Chapter Rewiew; The Biological Basis of Behavior; © 1995-2002;
[cit. 2009-10-05].

Dostupné na World Wide Web:

<http://cwx.prenhall.com/bookbind/pubbooks/morris5/medialib/images/F02_01.jpg>

URL 11: University of Aarhus; Department of molecular biology; Laboratory of Cellular Ageing - Modulating cellular ageing process; © 2009; [2009-11-20].

Dostupné na World Wide Web: <<http://www.mbio.au.dk/~reslabs/Kinetin.jpg>>

URL 12: Vlasta Stancová; Inovace.cz; Nízkokalorická strava zpomaluje stárnutí; © 2007; [2009-11-16].

Dostupné na World Wide Web: < <http://www.inovace.cz/for-life/zdravi-a-zivotni-styl/clanek/nizkokaloricka-strava-zpomaluje-starnuti/>>

URL 13: Nature.com; Rapamycin: an antifungal, immunosuppressive and anticancer agent; © 2009; [cit. 2009-09-29].

Dostupné na World Wide Web:

<<http://www.nature.com/nrmicro/journal/v5/n1/images/nrmicro1578-i1.jpg>>

URL 14: Cerebrum; Kognitivní funkce; © 2009; [cit. 2009-09-29].

Dostupné na World Wide Web:

<http://www.cerebrum2007.cz/index.php?option=com_content&view=category&id=33&Itemid=19>

URL 15: Wikipedia; Koenzym Q10; ©2009; [cit. 2009-09-30].

Dostupné na World Wide Web: <http://cs.wikipedia.org/wiki/Koenzym_Q10>

URL 16: Nutris.net; Aktuality; © 2007-2009; [cit. 2009-09-30].

Dostupné na World Wide Web: <http://www.nutris.net/_images/aktuality_koenzym.png>

URL 17: Centrum neurologické péče s.r.o.; Neurodegenerativní onemocnění a abnormní pohyby; © 2003; [cit. 2009-09-23].

Dostupné na World Wide Web: <<http://www.neurol.cz/info/degpaccz.htm>>

URL 18: Paul Cooper; Highlights in chemical biology; Probing protein aggregation; © 2010; [2010-03-19].

Dostupné na World Wide Web: <http://www.rsc.org/images/b906101k-350-FOR-TRIDION_tcm18-156498.jpg>

URL 19: Zdeněk Fišar; Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN; Atroficko-degenerativní demence; © 2007; [cit. 2009-09-23].

Dostupné na World Wide Web: <<http://psych.lf1.cuni.cz/bp/8.2.htm>>

URL 20: Rosalyn Carson-DeWitt; What is Alzheimer's Disease?; © 2009; [cit. 2010-03-18].

Dostupné na World Wide Web: <<http://www.symptomlog.com/Images1/si55551132.jpg>>

URL 21: Pfizer Czech Republic; Příčiny nemoci; © 2004-2009; [cit. 2009-09-24].

Dostupné na World Wide Web: <<http://www.stefajir.cz/files/Alzheimer.jpg>>

URL 22: Čas.sk; Vedci vynašli liek na Alzheimerovu chorobu; © 2009; [cit. 2009-09-24].

Dostupné na World Wide Web: <http://img.cas.sk/img/4/gallery/225267_alzheimer-alzheimerova-choroba-michal-novak.jpg>

URL 23: Osel.cz; Už se ví, co spouští „Parkinsona“; © 2007; [cit. 2009-09-23].

Dostupné na World Wide Web: <www.osel.cz/index.php?clanek=3050>

URL 24: Wikipedie; Parkinsonova nemoc; © 2009; [cit. 2009-09-23].

Dostupné na World Wide Web: <http://cs.wikipedia.org/wiki/Parkinsonova_nemoc>

URL 25: Milan Kodíček; Biochemické pojmy: výkladový slovník. Praha: VŠCHT Praha; Neurotransmitery; © 2007; [cit. 2009-09-23].

Dostupné na World Wide Web: <http://vydavatelstvi.vscht.cz/knihy/uid_es-002/ebook.html?p=neurotransmitery>

URL 26: Rudolf Vávra; MetabolickéTypy.com; © 2006; [cit. 2009-10-31].

Dostupné na World Wide Web:
<<http://www.metabolicketypy.com/images/mitochondrie.gif>>

URL 27: Wikipedia; Serotonin; © 2009; [2009-11-1].

Dostupné na World Wide Web: <<http://cs.wikipedia.org/wiki/Serotonin>>

URL 28: Zdravi4u.cz; Serotonin; © 2001-2009; [2009-11-1].

Dostupné na World Wide Web:

<<http://www.zdravi4u.cz/view.php?cislocclanku=2007060201>>

URL 29: Inovace.cz; Nová metoda v boji proti infarktu či mozkové mrtvici; © 2007;

[cit. 2009-09-24].

Dostupné na World Wide Web: <drberlanga.com/images/aterosclerosis.JPG>

URL 30: Vitalia.cz; Hodný a zlý cholesterol; © 2009; [cit. 2009-09-24].

Dostupné na World Wide Web: <i.info.cz/rs2/698/cholesterol-818.jpg>

URL 31: Jiří Štefánek; Medicína, nemoci, studium na 1. LF UK; Ateroskleróza; © 2008;

[cit. 2009-09-24].

Dostupné na World Wide Web: <<http://www.stefajir.cz/?q=ateroskleroz>>

URL 32: Interna; Ateroskleróza; © 2004; [cit. 2009-09-24].

Dostupné na World Wide Web:

<<http://otazkyzmediciny.sweb.cz/HTML/Interna/I28A.htm>>

URL 33: Pfizer Czech Republic; Příčiny nemoci; © 2004-2009; [cit. 2009-09-24].

Dostupné na World Wide Web: <<http://www.pfizer.cz/showdoc.do?docid=1122>>

URL 34: Nemocnice Na Homolce; Kardiochirurgie – Nejčastější onemocnění a operace srdce; © 2009; [cit. 2009-09-24].

Dostupné na World Wide Web: <http://www.homolka.cz/common/files/kch_obr2.jpg>

URL 35: Obezita.cz; Metabolický syndrom; © 2008; [2009-10-30].

Dostupné na World Wide Web: <<http://www.obezita.cz/obezita/rizikove-factory/metabolicky-syndrom/>>